

Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. R. A. Pfeiffer

ZUR INTRAFAMILIÄREN VARIABILITÄT DER
MUKOPOLYSACCHARIDOSE TYP II (HUNTER):
BEOBACHTUNG EINES ZWEIFELIGEN,
KONKORDANTEN ZWILLINGSPAARES
UND ÜBERSICHT ÜBER
ZWILLINGSBEOBACHTUNGEN MIT MPS
IN DER LITERATUR

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Gertrud Fricke-Kalb
aus Unterrodach



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. R. A. Pfeiffer

ZUR INTRAFAMILIÄREN VARIABILITÄT DER
MUKOPOLYSACCHARIDOSE TYP II (HUNTER):
BEOBACHTUNG EINES ZWEIFELIGEN,
KONKORDANTEN ZWILLINGSPAARES
UND ÜBERSICHT ÜBER
ZWILLINGSBEOBACHTUNGEN MIT MPS
IN DER LITERATUR

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Gertrud Fricke-Kalb
aus Unterrodach

Gedruckt mit Erlaubnis der medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof.Dr.Kersten

Referent: Priv.-Doz.Dr.med.H.-D. Rott

Korreferent: Prof. Dr.med.R.A. Pfeiffer

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.1980



Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Derzeitiger Stand der Klinik und Genetik der Mukopolysaccharidosen	5
2.1.	Klinische Bilder der Mukopolysaccharidosen	5
2.1.1.	MPS I-H, Pfaundler-Hurler und MPS I-S, Scheie	5
2.1.2.	MPS II, Huntersche Krankheit	8
2.1.3.	MPS III, Sanfilippische Krankheit	10
2.1.4.	MPS IV, Morquiosche Krankheit	10
2.1.5.	MPS VI, Maroteaux-Lamysche Krankheit	11
2.1.6.	MPS VII, Sly-Syndrom	12
2.1.7.	MPS VIII, Typ DiFerrante	12
2.2.	Spezialuntersuchungen	13
2.2.1.	Neurologie	13
2.2.2.	Ophthalmologie	13
2.2.3.	Otologie	13
2.2.4.	Kardiovaskuläres System	14
2.2.5.	Röntgenologie	14
2.2.6.	Zytologische Befunde	15
2.2.7.	Urinbefunde	16
2.2.8.	Pathologie	19
2.3.	Differentialdiagnostik	19
2.4.	Therapie	20
2.5.	Pathogenese	21
2.6.	Genetik	25
2.6.1.	Genlokalisierung	25
2.6.2.	Heterozygotennachweis	25
2.6.3.	Pränataldiagnostik	26
3.	Bisherige Zwillingsbeobachtungen	29
4.	Eigene Beobachtung	40
4.1.	Klinische Befunde und Verlauf	40
4.2.	Eeligkeitsdiagnostik	53
5.	Diskussion	57
6.	Zusammenfassung	59
7.	Literatur	61

1. EINLEITUNG

Als Mukopolysaccharidosen (MPS) werden eine Reihe verschiedener erblicher Stoffwechseldefekte zusammengefaßt, bei denen lysosomale Enzyme fehlen, die normalerweise für den Abbau saurer Mukopolysaccharide verantwortlich sind. Infolge dessen kommt es häufig bereits in den ersten Lebenstagen zu einer massiven Mukopolysaccharidurie und gleichzeitig zu einer zunehmenden Ablagerung dieser Substanzen in den Zellen der mesenchymalen Gewebe, des Zentralnervensystems und der inneren Organe.

Die einzelnen Formen dieser Krankheitsgruppe werden mit einer Ausnahme autosomal rezessiv vererbt; lediglich der Typ II (M. HUNTER) wird X-gebunden weitergegeben. Heute werden fünf klassische Mukopolysaccharidosen unterschieden (vgl. Tabelle 1). Typ I wurde von HURLER (1919) bei zwei Geschwistern beschrieben, die PFAUNDLER im gleichen Jahr der Münchener Kinderärztlichen Gesellschaft vorgestellt hatte. Bereits zwei Jahre vorher hatte HUNTER (1917) zwei Brüder beobachtet, die nach dem klinischen Bild an Typ II gelitten haben.

1929 beschrieben MORQUIO und BRAILSFORD unabhängig voneinander die nach ihnen benannte Krankheit, die MPS IV. 1962 berichteten SCHEIE et al. von Patienten, die an einer relativ gutartigen Form der Mukopolysaccharidosen litten. Diese Form wurde ursprünglich als Typ V geführt. Heute weiß man, daß diesem Krankheitsbild ein Defekt des gleichen

Enzyms wie bei Typ I, nämlich der α -Iduronidase, zugrunde liegt, daß es sich also um allele Defekte handelt. Die Position V bleibt also frei. Die Typen III und VI wurden 1963 von SANFILIPPO et al. sowie MAROTEAUX et al. als selbstständige Typen erkannt.

Die Erstbeschreibung der Typen VII und VIII erfolgten durch SLY et al. (1973) und durch GINSBURG, DIFERRANTE et al (1977).

Der Verdacht, daß es sich um "angeborene" Entwicklungsstörungen, gemeint war genetische Störung, handelte, wurde schon von PFAUNDLER und HURLER geäußert. In den 40 er Jahren wurde die genetische Ätiologie der Mukopolysaccharidosen dann klar erkannt (HALPERLIN und CURTIS, 1942 sowie DE RUDDER, 1942).

Die ersten pathologischen Untersuchungen stammen von TUT-HILL (1934), der einen von HURLER's Patienten untersuchte. Den Begriff "Mukopolysaccharidose" führte BRANTE (1952) ein; er hatte erkannt, daß es sich bei den Speichersubstanzen in den Zellen um Mukopolysaccharide handelte. DORFMAN und LORINCZ (1957) berichteten als erste über die erhöhte Ausscheidung von sauren Mukopolysacchariden im Harn. Seit den Untersuchungen von v.HOOF und HERS (1964, 1967) ist die lysosomale Ursache der Speicherung bekannt.

Da man ursprünglich glaubte, daß es sich bei den gefundenen Speichersubstanzen um Lipide handeln würde, wurden die Mukopolysaccharidosen unter dem Begriff Lipochondrodystrophien eingeordnet (WASHINGTON, 1937). Dieser Begriff sollte heute nicht mehr verwendet werden, wird aber noch vom Cumulated Index Medicus neben Mukopoly - saccharidosen geführt. Andere, früher ebenfalls verwendete Bezeichnungen sind dysostotische Idiotie und Hurler-sche Polydystrophie. Gargoylismus (Wasserspeiergesicht) ist eigentlich keine Krankheitsbezeichnung, sondern mehr eine Beschreibung des Phänotyps der an MPS Typ I-H, II, IV oder VI erkrankten Personen.

Mit dem Begriff Dysostosis multiplex werden die typischen Skelettveränderungen, wie sie sich auf dem Röntgenbild zeigen, beschrieben.

Wenn das klinische Erscheinungsbild dem der MPS I-H entspricht, wird es, unabhängig vom Typ als Hurler-Hunter Phänotyp umrissen oder als Hurler-ähnlich bezeichnet.

Tabelle 1

Klassifikation der Mukopolysaccharidosen (nach McKusick, 1978)

Typ	Synonym	Erbgang	Urinausscheidung	Enzymdefekt
I-H	Pfaundler-Hurler	autosomal-rezessiv	Dermatansulfat, Heparansulfat	α -L-Iduronidase
I-S	Scheie	autosomal-rezessiv	Dermatansulfat, Heparansulfat	α -L-Iduronidase
I-S/H	Hurler-Scheie	allele Form zu I-H genetisch aus I-H und I-S zusammen- gesetzt	Dermatansulfat, Heparansulfat	α -L-Iduronidase
II-XR schwer	Hunter schwere Form	X-gebunden	Dermatansulfat, Heparansulfat	Iduronatsulfatase
II-XR leicht	Hunter leichte Form	X-gebunden	Dermatansulfat, Heparansulfat	Iduronatsulfatase
II-AR?	Hunter autosomale Form	autosomal-rezessiv	Dermatansulfat, Heparansulfat	Iduronatsulfatase
III-A	Sanfilippo A	autosomal-rezessiv	Heparansulfat	Heparan-N-Sulfatase
III-B	Sanfilippo B	"	"	N-acetyl- H -D-Glucosaminidase
III-C	Sanfilippo C	"	"	α -Glucosaminidase
IV-A	Morquio A	autosomal-rezessiv	Keratansulfat	Hexosamin-B-Sulfatase

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Typ	Synonym	Erbgang	Urinausscheidung	Enzymdefekt
IV-B	Morquio B	autosomal-rezessiv	Keratansulfat	β -Galaktosidase
V	vacant			
VI	Maroteaux-Lamy schwere Form	autosomal-rezessiv	Dermatansulfat	Arylsulfatase B
VI	Maroteaux-Lamy Zwischenform	autosomal-rezessiv allele Form	Dermatansulfat	Arylsulfatase B
VI	Maroteaux-Lamy leichte Form	autosomal-rezessiv allele Form	Dermatansulfat	Arylsulfatase B
VII	Sly	autosomal-rezessiv	Dermatansulfat, Heparansulfat	β -Glucuronidase
VIII	DiFerrante	autosomal-rezessiv	Keratansulfat, Heparansulfat	Hexosaminsulfatase

2. DERZEITIGER STAND DER KLINIK UND GENETIK DER MUKOPOLY-SACCHARIDOSEN

2.1. Klinische Bilder der Mukopolysaccharidosen (siehe Tabelle 2)

2.1.1. MPS I-H, Pfaundler-Hurler und MPS I-S, Scheie

Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit (MPS I-H) kann als Prototyp der Mukopolysaccharidosen betrachtet werden und wird deswegen ausführlicher beschrieben.

Wie es dem Wesen einer Thesaurismose entspricht, sind die Kinder bei Geburt unauffällig. Die Symptome prägen sich dann mit zunehmender Speicherung der unabbaubaren Stoffwechselprodukte aus. Frühe Zeichen der Krankheit können Nabel- und Leistenhernien, Makrozephalie und eine verlegte Nasenatmung sein; die Gesichtszüge wirken aufgedunsen. Eine Diagnose aus diesen unspezifischen Zeichen ist klinisch nicht möglich, wohl aber schon in der ersten Woche durch die erhöhte Mukopolysaccharidausscheidung im Harn. Nach dem 6. Monat wird die verzögerte geistige Entwicklung der Kinder auffällig, die dann unter häufigen Atemwegsinfektionen leiden. Aber erst gegen Ende des ersten Lebensjahres ist die Diagnose klinisch zu stellen: Die psychomotorische Entwicklung ist zurückgeblieben, die Gesichtszüge sind grob, die Beweglichkeit der Gelenke ist eingeschränkt und im Lumbalbereich hat sich eine Kyphose herausgebildet; außerdem ist die Leber vergrößert. Im zweiten bis dritten Lebensjahr zeigen die Kinder das volle Bild des Pfaundler-Hurler Phänotyps. So wie Mongoloide entwickeln sie eine große Ähnlichkeit untereinander:

Die Gestalt ist zwergenhaft und gedrunken, der Kopf ist groß und skaphozephal, die Schädelnähte sind prominent, Kopfhaar und Augenbrauen sind üppig. Die Gesichtszüge sind grob, die Nasenwurzel ist flach und die Nase breit. Der Augenabstand ist groß, die Hornhäute sind deutlich

Tabelle 2

Relative Ausprägung einzelner klinischer Befunde bei den Mukopolysaccharidosen
 +++ stark ausgeprägt, ++ vorhanden, o fehlt

MPS-Typ	Faciale Dys- morphie	Hornhaut- trübung	Intelligenz- minderung	Minderwuchs	eingeschränkt Lebenserwar- tung
I-H	+++	+++	+++	+++	+++
I-S	++	++	o	o	++
I-S/H	++	++	+	+	++
II-XR, schwer	+++	o	+++	+++	+++
II-XR, leicht	++	o	o	++	++
II-AR	+++	o	+++	+++	+++
III-A					
III-B	++	o	+++	o	+++
III-C					
IV-A	+++	++ Spalt-	o	+++	++
IV-B	++	++ lampe	o	+++	o
VI, schwer	+++	+++	o	+++	+++
VI, Zwischenf.					
VI, leicht	++	++	o	++	++
VII	++ bis o	++ bis o	++ bis o	++ bis o	?
VIII	+++	++	++	+++	?

getrübt. Die Atmung ist durch starke adenoide Vegetation behindert, sodaß die Kinder durch den geöffneten Mund atmen. Die Lippen erscheinen wulstig, die Zunge ist groß, das Zahnfleisch ist hypoplastisch und oft entzündet; die Zähne sind spitz, klein und stehen weit auseinander. Der Hals ist kurz, der Thorax deformiert, häufig sind pathologische Herzgeräusche zu hören.

Durch Hepatosplenomegalie und schlaffe Bauchdecken ist der Leib vorgewölbt und die Kinder haben meist eine Nabelhernie. Die Haut ist blaß, myxödematös und lanugoartig behaart. Die Beweglichkeit der Gelenke ist eingeschränkt, die Hände sind klauenartig deformiert.

Die Kinder sind geistig retardiert und jegliche Entwicklung kommt im 4. bis 5. Lebensjahr zum Stillstand. Eine Regression wie bei der MPS III tritt jedoch meist nicht ein. Die meisten Kinder lernen sitzen und laufen, wenn auch verspätet. Sie sind schwerhörig und sehbehindert. Manche Kinder werden sauber, lernen zu spielen und sprechen einige Worte. Chronischer Hirndruck ist regelmäßig vorhanden, akute Attacken der Druckerhöhung können zum Tode führen.

Abdominelle Komplikationen können entstehen durch die ausgeprägte Hepatosplenomegalie, Milztorsion, Magenruptur und riesige Nabelhernien. Häufige Pneumonien und zunehmendes Herz- und Kreislaufversagen lassen die Kinder meist bis zum 14. Lebensjahr sterben.

Bei der MPS I-S (Scheie) handelt es sich um eine allele Form von MPS I-H. Dasselbe Enzym ist betroffen; die Restaktivität scheint aber größer zu sein, denn das klinische Bild ist bei weitem nicht so ausgeprägt. Die Krankheit wird häufig erst in oder nach der Pubertät diagnostiziert. Die Patienten können ein Alter bis zu 50 Jahren erreichen, sogar eine Fortpflanzung ist möglich.

Die Gesichtszüge sind grob, das Kinn ist markant

und die Zunge manchmal vergrößert. Die Hornhauttrübungen sind im allgemeinen ausgeprägter als bei der MPS I-H, auch leiden die Patienten meist an Schwerhörigkeit. Die Hände sind deformiert, doch sind die Erwachsenen normal groß oder mäßig kleinwüchsig und im Ganzen nicht als Hurler-artig zu bezeichnen; auch ist ihre Intelligenz normal. Häufig leiden sie an Herzklappenfehlern und sterben an Herzversagen.

Bei der MPS I-H/S liegt die klinische Ausprägung zwischen den Phänotypen von I-H und I-S.

2.1.2. MPS II, Huntersche Krankheit

Bei der MPS II, Hunter, erkranken wegen des X-gebundenen Erbganges nur Knaben. (Ausnahme s.u.).

Die klinische Symptomatik entspricht weitgehend derjenigen der MPS I-H, ist jedoch leichter ausgeprägt und tritt später auf. Im Gegensatz zur MPS I-H bleiben die Hornhäute klar, die Hörstörung setzt früher ein und es treten noduläre Veränderungen an der Haut auf. Die klinische Diagnose kann selten vor dem ersten Lebensjahr gestellt werden. Die Kleinkinder haben einen großen Schädelumfang, die Gelenkbeweglichkeit ist eingeschränkt und die psychomotorische Entwicklung ist verzögert.

Nach dem klinischen Bild werden zur Zeit eine schwere und eine leichte Form unterschieden; eine biochemische Differenzierung der beiden Verlaufsformen ist jedoch nicht möglich.

Schwere Form

Nach einer nur leicht gestörten frühen Entwicklung setzt im 3. bis 5. Lebensjahr ein rascher geistiger und körperlicher Verfall ein. Die Kinder entwickeln schnell ein Hurler-artiges Aussehen. Gewonnen Fertigkeiten können

wieder verloren gehen. So verlernen die Kinder wieder das Sprechen und nassen erneut ein. Ihr Verhalten wird aggressiv. Im Gegensatz zur MPS I-H können sich neurologische degenerative Prozesse herausbilden: möglich sind zunehmende Muskelhypertrophie, Hyperreflexie und das Auftreten pathologischer Reflexe (neuronale Speicherung von Glykolipiden). Die Kinder werden idiotisch, tetraspastisch und bettlägerig. Der Tod tritt im allgemeinen vor der Pubertät ein, meist durch Infektionen.

Leichte Form

Die Krankheit schreitet langsamer fort, die Kinder entwickeln eine normale Intelligenz und die Patienten überleben bis zum Erwachsenenalter. Im Alter von etwa 7 Jahren sind nur leichte Deformitäten im Sinne eines Hurler-Pfaundler Typs sichtbar; erst später bildet sich die typische Morphologie aus. Die Erwachsenen sind etwa 150 cm groß, sie nehmen die typische pithekoide Haltung ein, ihre Gesichtszüge sind grob (Hurler-ähnlich). Meist haben sie eine chronische Stauungspapille, doch eine neuronale Speicherung ist nicht festzustellen. Sie sterben im allgemeinen im jungen Erwachsenenalter an Herzversagen infolge eines progredienten Klappenfehlers. Doch gibt es auch Patienten, die 60 Jahre alt wurden und sogar Nachkommen hatten (DIFERRANTE, 1972).

Eine Unterscheidung beider Formen ist derzeit lediglich auf Grund der unterschiedlichen Intelligenz, Körpergröße und Lebenserwartung möglich, wobei aber bei einzelnen Mutationsformen die Zuordnung durchaus schwierig sein kann.

Neben der genannten X-gebundenen Form existiert wahrscheinlich eine autosomal rezessive Variante: NEUFELD et al. (1977) beschrieben zwei Familien mit erkrankten Mädchen, deren Karyotyp normal weiblich war. Bei den Müttern ergaben sich biochemisch keine Hinweise auf einen Konduktorinnenstatus.

2.1.3. MPS III, Sanfilippische Krankheit

Die MPS III-A, B und C sind dadurch gekennzeichnet, daß körperlich nur leichte Deformitäten auftreten; die Patienten bilden keinen ausgesprochenen Hurler-Phänotyp aus, doch der geistige und manchmal auch neurologische Verfall der Kinder ist am ausgeprägtesten bei allen Mukopolysaccharidosen. Es gibt drei klinisch nicht unterscheidbare Formen, die auf verschiedenen Enzymdefekten beruhen, welche aber in einer Stoffwechselkette stehen. So sammeln sich die gleichen Stoffwechselprodukte an.

In den ersten Lebensjahren entwickeln sich die Kinder häufig geistig und körperlich normal, die wirken gewöhnlich größer und kräftiger als ihre Altersgenossen. Doch im 3. bis 4. Lebensjahr setzen Verhaltensstörungen ein, die Kinder werden aggressiv und unkonzentriert. Erworbene Fähigkeiten gehen wieder verloren. Mit 6 bis 7 Jahren ist der Kontakt zur Umwelt abgebrochen. Der geistige Abbau geht häufig mit erheblicher motorischer Unruhe einher. Die Kinder sind am Ende ihres Lebens bettlägerig und besonders die Älteren haben deutliche Hurler-Gesichtszüge, doch ihre Hornhäute bleiben klar. In wenigen Jahren wird ein vegetativer Endzustand mit schwerer Tetraspastik erreicht. Der Tod tritt in der Regel zwischen dem 10. bis 20. Lebensjahr ein.

2.1.4. MPS IV, Morquiosche Krankheit

Die Kinder werden erst Ende des 2. Lebensjahres auffällig. Doch mit 4 bis 6 Jahren ist der volle Hurler-Phänotyp erreicht; der Schädel ist jedoch von normaler Form und Größe und die Entwicklung der Intelligenz ist normal - allerdings ist ein geistiger Abbau in den späteren Jahren möglich. Die Patienten sind schwer durch ihre körperlichen Deformitäten und ihren extremen Kleinwuchs

behindert. Herzklappenfehler, kardiale und respiratorische Insuffizienz sind lebensbedrohliche Komplikationen. Ein Alter bis zu 60 Jahren ist jedoch möglich.

Neben diesem Typ existiert noch eine seltenere und gut - artigere Form (MPS IV-B), die durch einen β -Galactosidase-Mangel bedingt ist und somit biochemisch nicht als Variante, sondern als eigenes Krankheitsbild anzusehen ist (ARBISSER et al., 1977).

2.1.5. MPS VI, Maroteaux-Lamysche Krankheit

Bei dieser Form sind die Kinder oft schon bei der Geburt auffällig. Sie können große Schädel, Thoraxdeformitäten, Nabel- und Leistenhernien und eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit haben. Es treten häufiger Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes auf.

Auch bei der MPS sind drei Verlaufsformen bekannt. Biochemisch ist eine Unterscheidung nicht möglich; ob es sich um allele Formen handelt ist nicht bekannt.

Langsamer Verlauf:

Bis zum 6. Lebensjahr sind die Kinder meist unauffällig, doch dann hören sie auf zu wachsen und der Hurler-Phänotyp, einschließlich Hornhauttrübung und Schwerhörigkeit, bildet sich heraus. Auffällig ist die normale geistige Entwicklung.

Schneller Verlauf:

Nach ihrer Manifestation in den ersten Lebensjahren schreitet die Krankheit schnell voran. Die klinischen und röntgenologischen Deformitäten sind schwerer als beim langsamen Verlauf. Die Patienten bleiben sehr klein und im Alter von ca. 20 Jahren sind sie blind und taub. Die Intelligenz ist normal, sie haben Kontakt zur Umwelt und können ihre einfachen Bedürfnisse selbst befriedigen.

2.1.6. MPS VII, Sly-Syndrom

Bis 1977 waren noch keine 10 Patienten mit diesem Typ beschrieben. Im einzelnen werden Minderwuchs und Dysostosen unterschiedlichen Ausmaßes, eine typische Facies, Hepatosplenomegalie, Hornhauttrübungen und eine statomotorische Entwicklungsverzögerung beschrieben. Das Krankheitsbild ist jedoch in seiner klinischen Ausprägung sehr variabel und es können durchaus einige der aufgezählten Symptome fehlen. Deshalb vermuten PFEIFFER et al. (1977) multiple Allelie.

2.1.7. MPS VIII, Typ DiFerrante

Dieser Typ wurde bisher bei einem einzigen Patienten beobachtet (GINSBURG et al., 1977). Es handelte sich um einen 5 jährigen Jungen, der die klinischen und biochemischen Befunde der MPS Morquio und Sanfilippo gemeinsam hatte.

Die Erstbeschreibenden vermuten die Existenz zweier verschiedener Hexosaminsulfatasen, von denen die für die MPS Morquio typische spezifisch ist für an Galactosamin gebundene Sulfate, während eine zweite, bei der MPS VIII fehlende, nur für an Glucosamin gebundenes Sulfat kompetent ist.

2.2. Spezialuntersuchungen

2.2.1. Neurologie

Die neuronale Speicherung von Mukopolysacchariden äußert sich in geistiger Retardierung und geistigem Verfall.

Neurologische degenerative Prozesse können sich in späteren Verlaufsphasen ausbilden, gehören jedoch nicht zum primären Bild der Mukopolysaccharidosen.

Verdickungen und Cystenbildung innerhalb der Hirnhäute beeinträchtigen die Liquorzirkulation und es kommt zum Okklusionshydrozephalus mit Ausweitung der Sella.

Rückenmarkskompressionen besonders im Bereich der lumbodorsalen Kyphose können Muskelhypertonie mit Muskelhypertrophie, Hyperreflexie und das Auftreten pathologischer Reflexe bewirken.

2.2.2. Ophthalmologie

Klinisch finden sich Ptosis, Strabismus und Exophthalmus. Hornhauttrübungen treten ein bei MPS I, IV, VI und VII; klinisch sind sie festzustellen bei I und VI, bei MPS IV muß man mit der Spaltlampe untersuchen.

Patienten mit MPS I, II und VI können im späteren Verlauf der Erkrankung erblinden. Ursache dafür sind neben den Hornhauttrübungen auch Optikusatrophien und Pigmentdegenerationen der Netzhaut.

Die Stauungspapille als Zeichen des akut oder chronisch erhöhten Hirndrucks kann über Jahre hinweg unverändert bestehen.

2.2.3. Otologie

Die Kinder sind meist schwerhörig. Die Schalleitungsmin -

derung wird hervorgerufen durch chronische Otitiden, otosklerotische Herde und Ankylosen der Gehörknöchelchen. Abnorme Knochenbildungen der Cochlea, Verdickungen der Reisnerschen Membran und Degeneration der cochleären Ganglienzelle rufen eine Innenohrschwerhörigkeit hervor.

2.2.4. Kardiovaskuläres System

Herz- und Kreislaufigkomplikationen sind die häufigsten Todesursachen bei längerem Verlauf. Die wichtigste Ursache ist die Infiltration des Myokards durch mesenchymale Speicherzellen.

Klappenfehler - meist ist die Mitralis betroffen - sind die Regel; sie entstehen durch Auflagerungen auf dem Endokard, was zu nodulären Verdickungen der Klappenränder führt.

Die Intima der Arterien ist verdickt und infiltriert, die Gefäße werden starr; der Widerstand im großen und im kleinen Kreislauf ist erhöht und führt zu einer vermehrten kardialen Belastung.

2.2.5. Röntgenologie

Das radiologische Muster der Skeletdysplasie wird als Dysostosis multiplex bezeichnet. Sie ist spezifisch für die Mukopolysaccharidosen und beruht auf der systemhaften, mit zellulärer Speicherung verbundenen Anomalie des Mukopolysaccharidstoffwechsels.

Sie kommt bei allen Mukopolysaccharidosen vor, wenn auch in verschiedenen Ausprägungen; die Veränderungen sind schwer bei der MPS I-H, leicht bei MPS II und minimal bei der MPS III.

Allein nach den Röntgenbildern ist eine Differenzierung

der verschiedenen Mukopolysaccharidosen nicht möglich, da schon intrafamiliär eine große Variabilität existiert. Der Schädel ist meist groß, eine Hyperostose ist möglich, die Sella ist weit und die Nähte sind sklerosiert. Die Wirbelsäule ist deformiert, wobei der einzelne Wirbel Haken und Eiform haben kann. Rippen und Schlüsselbein sind breit. Das Becken zeigt eine minimale bis schwere Dysplasie. Die langen Röhrenknochen sind diaphysär verformt und verkürzt. Die kurzen Röhrenknochen sind ebenfalls deformiert, typisch sind Zuckerhutphalangen und Klauenhände.

2.2.6. Zytologische Befunde

Die Leukozyten zeigen fast regelmäßig zytoplasmatische Einschlüsse. Diese pathologischen Einschlüsse, die sich mit Toluidinblau orthochromatisch blau oder metachromatisch rotviolett färben, nennt man Alder-Reillysche Granulationen.

Bei den verschiedenen Mukopolysaccharidosetypen speichern jeweils verschiedene Leukozyten unterschiedlich stark, wobei auch der Prozentsatz der metachromatischen Leukozyten variiert. Doch als Differenzierungskriterium ist dies nicht verwendbar.

Im Knochenmark findet man zwei spezielle Speicherformen, nämlich retikulohistiozytäre Zellelemente und Buhot-Zellen: Retikulohistiozytäre Zellelemente finden sich bei MPS II, III und VI; ihr Plasma enthält zahlreiche dunkelviolette oder basophile Einschlüsse. Buhot-Zellen finden sich bei MPS I-S und III: es handelt sich um vergrößerte plasmazelluläre Elemente mit Einschlüssen umgeben von Vakuolen.

2.2.7. Urinbefunde

Ein typisches Kennzeichen der Mukopolsaccharidosen, wichtig auch zur Differentialdiagnose gegenüber den Mucolipidosen, ist die gesteigerte Mukopolysaccharidurie.

Normalbefunde:

Kleinere Mengen von Harn-Mukopolysacchariden zwischen 5 und 25 mg/die finden sich bei Normalpersonen jeden Alters. Es handelt sich dabei vorwiegend (90%) um Chondroitin-sulfat, der Rest besteht aus Heparansulfat und Spuren von Dermatansulfat sowie Keratansulfat. Eine leichte Vermehrung der ausgeschiedenen Menge kann man bei verschiedenen mesenchymalen Erkrankungen beobachten, z.B. bei rheumatoider Arthritis und bei Dermatomyositis.

Mukopolysaccharidurie und Muster der sauren Mukopolysaccharide im Harn bei Mukopolysaccharidosen:

Die Ausscheidung von Mukopolysacchariden ist bei den betroffenen Kindern auf das 3-10 fache der Norm erhöht. Die höchsten Ausscheidungswerte finden sich bei der MPS I-H und der MPS II. Mit zunehmendem Alter sinkt die Ausscheidungsrate ab und kann bei erwachsenen Patienten mit MPS II oder IV normale Werte erreichen. Auch bei der MPS VI geht die Ausscheidung im Erwachsenenalter zurück, doch bleiben die Werte stets in pathologischer Höhe. Es gibt zahlreiche Schnelltests zur Untersuchung des Harns auf Mukopolysaccharide. Der gebräuchlichste, wenn auch nicht verlässlichste, ist der Toluidinblau-Filterpapiertest (BERRY und SPINANGER, 1960). Der Acid-Albumin Turbidimetric Test ist verlässlicher, seine Vereinfachung, der Gross Turbidity Test, ist schneller durchzuführen und ebenfalls sicher (CARTER, WAN und CARPENTER, 1968). Der Cetylpyridiniumchlorid-Test, wie er von MANLEY und HAWKSWORTH 1966 beschrieben wurde, soll sich sowohl als Screeningtest wie als qualitative Analyse, die eine Diagnose hinsichtlich des Typs erlaubt, für jedes normale

Labor eignen. Die übliche qualitative und quantitative Analyse wird säulenchromatographisch an einer Dowex 1x 2 bestimmt (SCHILLER, SLOVER, DORFMAN 1962; SPRANGER, TODT, WIEDEMANN, 1967); eluiert wird mit steigendem Kochsalzgradienten. Die Mukopolysaccharide werden dabei zunächst mit Cetyltrimethylammoniumbromid aus dem Urin gefällt. Die Hyaluronsäure erscheint hauptsächlich in der 0,5m NaCl Fraktion, Heparansulfat in der 1,25 m NaCl Fraktion, Keratansulfat in der 3,0 m NaCl Fraktion und Chondroitinsulfat in der 2,0 und 1,25 m NaCl Fraktion.

Die einzelnen Mukopolysaccharidosen zeigen ein für sie typisches Ausscheidungsmuster, wodurch eine Diagnose ermöglicht wird. MPS I und MPS II scheiden vor allem Dermatansulfat und Heparansulfat aus. Bei der MPS III findet sich vor allen Dingen Heparansulfat. Die MPS IV scheidet Keratansulfat, die MPS VI Dermatansulfat aus.

Als Faustregel (mit Ausnahmen) läßt sich feststellen, daß die Ausscheidung von Dermatansulfat mit körperlicher Deformierung und die Ausscheidung von Heparansulfat mit geistiger Retardierung verbunden ist.

Tabelle 3

Ausscheidungsmuster saurer Mukopolysaccharide im Harn von Patienten mit verschiedenen Mukopolysaccharidosen (nach SPRANGER 1974)
MPS-Elution von Dowex 1x2 Säule mit NaCl

MPS	Heparansulfat Kern- struktur	Zweig- struktur	NaCl 1,0 m	1,25 m	1,5 - 2,0 m	1,5 m	3,0 m
I-H	++	+		+++			
I-S	+	+		++			
II	+	++		++			
III	+++	+++					
IV						+	
VI	+	+		+++			
VII		++		+		+	
VIII		++					++

+ leicht erhöht, ++ deutlich erhöht, +++ stark erhöht

2.2.8. Pathologie

Bei allen Mukopolysaccharidosen findet man konstant mesenchymale Zellen, deren Protoplasma mit hellem Speicher - material gefüllt ist; betroffen davon sind z.B. die Haut, die Faszien, Periost, Blutgefäßwände, Herzklappen, Meningen, Hornhaut, Knorpel usw. . Auch andere Zelltypen sind betroffen, wie Hepatozyten, Ganglienzellen, Retikulumzellen der Milz und der Lymphknoten; die Epithelzellen der Glomerula und endokriner Organe enthalten ähnliches Speichermaterial. Da es in den üblichen Fixierungslösungen löslich ist, sind zur histologischen Darstellung spezielle Fixierungslösungen nötig wie z.B. Tetrahydrofuran - Azeton 1:1.

Die gespeicherten Substanzen sind meist Mukopolysaccharide, inkonstant findet man auch Glykogen und wahrscheinlich sekundär bedingt Lipide. Das Speichermaterial liegt in Vakuolen vor, die vermutlich aus Lysosomen hervorgehen.

2.3. Differentialdiagnostik

Die klinische Diagnose einer MPS beruht auf einem Befundmuster, nicht auf einzelnen Symptomen. Die für eine Diagnose wesentlichen Befundgruppen sind der Hurler-ähnliche klinische Phänotyp, die Skelettveränderungen der Dysostosis multiplex und die exzessive Ausscheidung von sMPS im Harn. Liegen diese drei Befundgruppen zusammen vor, so handelt es sich um eine MPS (spezifisch ist allerdings nur die Hypermukopolysaccharidurie).

Eine Hypothyreose kann klinisch mit dem Hurlerphänotyp verwechselt werden. Doch der Jodstoffwechsel ist bei den Mukopolysaccharidosen normal und bei Hypothyreosen ist die Ausscheidung von sMPS im Harn nicht vermehrt.

Mukolipidosen (ML) sind Krankheiten, bei denen es infolge des veränderten Lipidstoffwechsels zu sekundären Störungen des MPS-Stoffwechsels kommt. Patienten, die an einer ML leiden, haben einen Hurlerähnlichen Phänotyp und Skelettveränderungen im Sinne der Dysostosis multiplex, doch fehlt die pathologisch erhöhte Mukopolysaccharidausscheidung im Harn.

2.4. Therapie

Eine kausale Therapie der Mukopolysaccharidosen ist heute noch nicht möglich. Zwar ist die Synthese von sMPS durch Hormone beeinflussbar (NNR-Hormone unterdrücken sie), doch Therapieversuche auf dieser Basis waren erfolglos. Vitamin C arme und Vitamin D reiche Diäten hatten ebenfalls keinen Erfolg. DI FERRANTE et al. (1971) haben versucht, durch tägliche Plasmainfusionen den Patienten den darin enthaltenen Korrekturfaktor zuzuführen, aber ohne Erfolg.

Man kann den erkrankten Kindern lediglich durch symptomatische Maßnahmen helfen. Antibiotica, antikonvulsive und sedierende Medikamente sind nach Bedarf zu verordnen. Die Hernien sollten operiert werden. Außerdem kann man Hornhauttransplantate überpflanzen, muß aber damit rechnen, daß sie ebenfalls nach einiger Zeit trübe werden.

Notoperationen sind bei lebensgefährlichen Komplikationen wie z.B. einem akuten Okklusionshydrocephalus angezeigt. Bei operativen Eingriffen ist mit Narkose - zwischenfällen zu rechnen, da die Intubation durch die anatomischen Gegebenheiten und durch zähe Sekrete behindert ist. Außerdem können die Kinder gegenüber Narkose - mitteln überempfindlich sein.

2.5. Pathogenese

Biochemie

Saure Mukopolysaccharide gehören zur Grundsubstanz des Bindegewebes. Ihr Konstitutionsmerkmal sind sich periodisch wiederholende Disaccharideinheiten, von denen 100 - 1000 zu langen unverzweigten Kettenmolekülen zusammentreten. Diese Einheiten bestehen aus einem N-acetylierten (bzw. sulfatierten) Aminosucker und einer Uronsäure (bzw. Galaktose), gegebenenfalls sind auch Estersulfatgruppen enthalten.

Man unterscheidet folgende saure Mukopolysaccharide: Chondroitin 4-sulfat, Chondroitin 6-sulfat, Dermatan-sulfat, Hyaluronsäure, Keratansulfat und Heparansulfat; auch Heparin gehört dazu. Sie sind an Eiweißmoleküle gebunden und bilden zusammen mit ihnen Proteoglykane. Diese Komplexe haben verschiedene Aufgaben: sie binden z.B. Calcium sowie den größten Teil des extrazellulären Wassers. Außerdem bilden sie eine Permeabilitätsschranke und kontrollieren so den extrazellulären Stofftransport. Fast jedes Bindegewebe weist ein für sich charakteristisches Mukopolysaccharid - Verteilungsmuster auf, welches altersabhängigen Veränderungen unterliegt.

Die Mukopolysaccharide haben eine hohe Umsatzrate, die Halbwertszeiten liegen zwischen 1-10 Tagen.

Pathophysiologie

Fibroblasten von Patienten, die an einer Mukopolysaccharidose leiden, bewahren in Kultur ihren genetischen Defekt und bieten so eine gute Möglichkeit zur Diagnose der Erkrankung und zum Studium der Pathophysiologie. Sie zeigen nach mehreren Wochen Kultur (5-8 Wochen) mit Toluidinblau eine intrazelluläre Metachromasie, hervorgerufen durch

die intrazellulär gespeicherten Mukopolysaccharide. Die Synthese der sauren Mukopolysaccharide scheint sowohl quantitativ wie qualitativ normal zu sein. Die intrazelluläre Speicherung kann nur durch eine Störung des Abbaus normaler sMPS-Peptidkomplexe erklärt werden.

Die sMPS werden von den Fibroblasten normal sezerniert (75% der Produktion). Etwa 25% der verbleibenden sMPS müssten wieder in den Fibroblasten abgebaut werden. Dies ist jedoch nicht der Fall, sie häufen sich in den Lysosomen an, in denen eigentlich der Abbau stattfinden sollte.

Markiert man Sulfat mit radioaktivem Schwefel, so zeigt sich, daß die Einbaugeschwindigkeit nicht vermindert ist. Doch im Gegensatz zum normalen Fibroblasten stellt sich kein Fließgleichgewicht ein, sondern die kranken Fibroblasten häufen direkt proportional zur Kulturdauer den radioaktiven Schwefel an. Die Zellen gehen schließlich an der massiven Speicherung zugrunde. Das Speichermaterial gelangt schließlich in den Blutstrom und von dort aus in den Urin oder in andere Zellen.

Bei einigen Mukopolysaccharidosen ist die Ursache des Abbaufektes bekannt (vgl. Tabelle 1). Die MPS I-H ist durch einen Mangel an α -L-Iduronidase bedingt; bei der MPS I-S ist dasselbe Enzym betroffen, doch nach dem klinischen Bild scheint die Restaktivität größer zu sein. Der Defekt wurde nachgewiesen in Fibroblasten des Lebergewebes und im Urin. Dermatansulfat und Heparansulfat enthalten Iduronsäure, das erklärt die Speicherung und die Urinausscheidung dieser beiden Substanzen.

Der MPS II-H liegt eine mangelnde Aktivität der Iduronatsulfatase zugrunde. Sulfat kann dadurch nicht mehr vom sulfatierten Iduronat abgespalten werden, wieder häufen sich Dermatansulfat und Heparansulfat an.

Die MPS III ist genetisch heterogen. Bei MPS III-A ist das Enzym Heparan-N-Sulfatase, bei der MPS III-B die N-Acetyl- α -D-Glucosaminidase und bei Typ III-C die α -Glucosaminidase betroffen. Da diese Enzyme

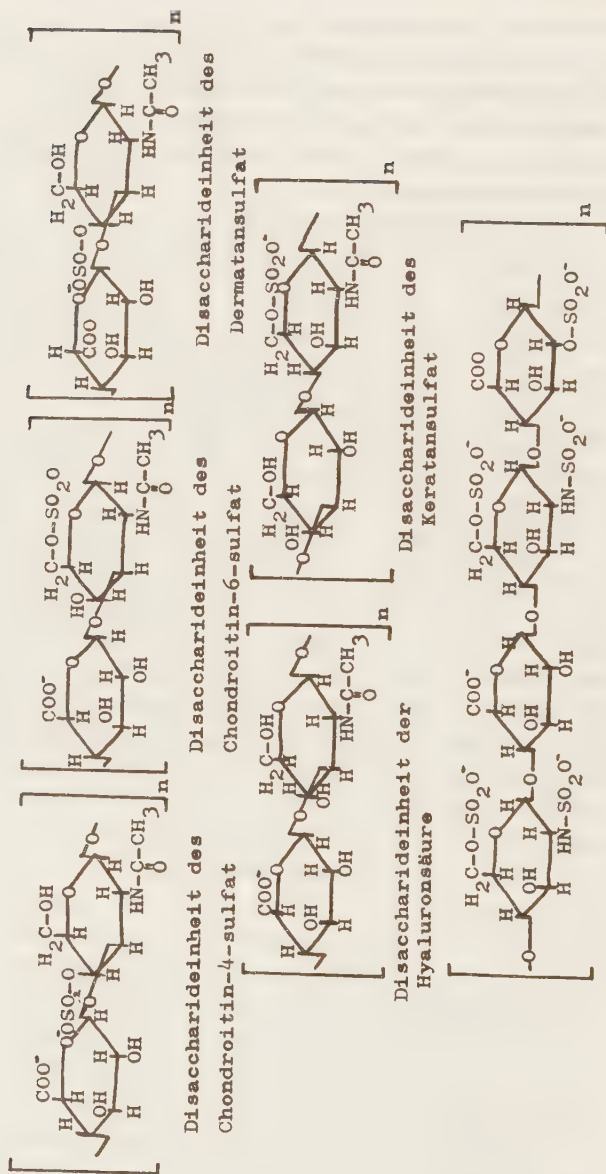
am Abbau von Heparansulfat beteiligt sind, häuft sich in allen Fällen Heparansulfat an; daraus resultiert für diese Krankheiten das gleiche klinische Bild.

Der Primärdefekt bei der MPS IV liegt in dem Enzym Hexosamin-B-Sulfatase und bei der MPS VI in der Aryl - sulfatase B begründet.

Durch die massive Speicherung gerät das lysosomale Enzymgefüge aus dem Gleichgewicht. Das führt sekundär dazu, daß einige Enzyme vermehrt vorhanden sind, andere dagegen vermindert sind oder ganz fehlen, z.B. die Galaktosidase. Diese Erscheinungen sind aber unspezifisch für die einzelnen Mukopolysaccharidosen.

Bei gleichzeitiger Kultivierung von Fibroblasten zweier Patienten mit verschiedenen MPS-Typen können sich die Stoffwechseldefekte normalisieren. Wahrscheinlich wird das jeweils fehlende Enzym durch Pinozytose aufgenommen, sodaß sich beide Zelltypen durch Substitution ergänzen. Das ist allerdings nur möglich, wenn keine allelen Defekte vorliegen. So findet bei gleichzeitiger Kultivierung von MPS I-H und MPS I-S Fibroblasten keine derartige Korrektur statt, wohl aber bei der Kombination der Typen III-A und III-B. Damit ist für diese beiden Formen Allelie ausgeschlossen.

Abb. 1: Chemische Zusammensetzung saurer Mukopolysaccharide
nach E. BUDDECKE (1973)



Wahrscheinliche Tetrasaccharideinheit des Heparin

2.6. Genetik

Die MPS I-H, I-S, III, IV, VI, VII und VIII sind durch Homozygotie mutierter autosomaler Gene bedingt. Die Krankheit betrifft beide Geschlechter. Die Eltern der Kinder sind klinisch immer gesund; ihre Blutsverwandtschaft ist relativ häufig. Jedes weitere Kind eines Ehepaares, das schon einmal ein betroffenes Kind hatte, hat ein Wiederholungsrisiko von 25%.

Die MPS II fand sich mit zwei Ausnahmen (NEUFELD et al. 1977) nur bei Knaben. Wie aus Stammbäumen ersichtlich ist, kann die Krankheit über klinisch gesunde Mütter durch mehrere Generationen übertragen werden; der X-gebundene Erbgang ist gesichert. Als erster hat NJÂ (1924) diese Tatsache ausführlich beschrieben. Das betroffene Gen scheint mit der Xm-Blutgruppe gekoppelt zu sein (BERG et al. 1968).

Bei der MPS I-H und der MPS I-S handelt es sich um allele Formen.

Ob es sich bei den beiden Formen der Hunterschen Krankheit um allele Formen handelt, ist noch nicht klar. Es gibt Veröffentlichungen, die Familien beschreiben, in denen beide Formen in einer Generation auftraten.

Die MPS III-A und MPS III-B entsprechen sich nur in den klinischen Bildern; genetisch sind sie heterogen. Ob es sich bei den beiden Ausprägungen der MPS VI, der klassischen und der milden Form, um allele Gene handelt, ist ebenfalls noch nicht bekannt.

2.6.1 Genlokalisierung

Die Zuordnung der pathologischen Anlagen gelang bisher nur für die MPS VII: verschiedene Autoren konnten in den letzten Jahren den Genort für die β -Glucuronidase auf Chromosom 7 lokalisieren (GRZESCHIK, 1976; KNOWLES et al., 1977).

2.6.2. Heterozygotennachweis

Die Erkennung von heterozygoten Anlageträgern ist wichtig für die genetische Beratung. Heterozygote, d.h. Eltern

von betroffenen Kindern sind klinisch gesund und zeigen keine Abortivsymptome. Methoden, die mit größter Sicherheit die Anlage eines Heterozygoten anzeigen, gibt es noch nicht (EPSTEIN et al. 1976).

In Fibroblastenkulturen von MPS-Patienten kann man nach bestimmten Kulturdauern und Anfärben mit Toluidin-Blau eine Metachromasie beobachten. Dieses Phänomen findet sich jedoch auch in Zellkulturen von Heterozygoten, dort aber in weniger ausgeprägtem Maße. Doch diese Methode ist so unsicher und unspezifisch, daß sie als Heterozygotentest nicht geeignet ist.

Sicherer scheint das von MATALON et al. (1970) vorgeschlagene Verfahren zu sein. Sie versuchten, die einzelnen Mukopolysaccharide quantitativ in Fibroblastenkulturen mit chemischen Methoden zu bestimmen.

FOLEY et al. (1969) empfahlen den Heterozygotennachweis aus kultivierten Lymphozyten: die Zellen von Heterozygoten zeigen dabei konstant vom 3. bis ca. 10. Kulturtag eine Toluidinblau-Metachromasie. Kontrolllymphozyten zeigten keine Metachromasie bis über den 10 Tag hinaus. Die Befunde bedürfen aber erst der Nachprüfung (die Färbung mit Toluidinblau ist unspezifisch).

Eine gute Möglichkeit zum Nachweis von Heterozygotie wäre die Bestimmung der Aktivität des defekten Enzyms in biologischen Flüssigkeiten oder Zellen. Anlageträger müssen eine Enzymaktivität haben, die zwischen der von Normalpersonen und der von Homozygoten liegt. Dies gelang bislang erst bei der MPS III-B; die Bestimmung wurde in Leukozyten (SLY et al. 1973) und im Serum (GEHLER et al. 1974) durchgeführt.

2.6.3. Pränatale Diagnostik

Eine pränatale Diagnostik ist möglich. Man kann Amnionzellen züchten, die durch transabdominale Amniozentese

in der 16.-18. Woche der Schwangerschaft gewonnen werden, und sie auf Metachromasie und auf Einbaugeschwindigkeit von radioaktivem Sulfat hin prüfen. Diese Methode ist praktikabel und zuverlässig (FRATANTONI et al., 1969), hat aber folgende Nachteile: die Züchtung der Zellen erfordert mindestens 8 Wochen, bei der MPS III noch mehr, da die Zellen sehr langsam wachsen. Des weiteren zeigt eine große Anzahl von Krankheiten Metachromasie der Zellen und es kann nicht unterschieden werden, ob der Föt hetero- oder homozygot ist.

Es bietet sich auch noch eine chemische Untersuchung der Amnionflüssigkeit an. MATALON et al. (1970) schlagen die Entnahme der Amnionflüssigkeit zwischen der 12. und 22. Woche vor. Bestimmt werden die Mukopolysaccharide sowohl quantitativ wie qualitativ. Bei homozygoten Föten ist der Mukopolysaccharidgehalt erhöht und auch das Muster der vorhandenen Mukopolysaccharide ist verschieden von dem eines normalen Föten.

DANES et al. (1970) haben zu mehreren Zeitpunkten Amnionflüssigkeit entnommen. Sie haben beobachtet, daß bei einem normalen Föten der Gehalt an sMPS im Laufe der Schwangerschaft in der Amnionflüssigkeit absank, während er bei einem homozygoten Föten anstieg. Sie glauben damit zwischen heterozygoten und homozygoten Früchten unterscheiden zu können.

HENDERSON et al. (1976) schlagen vor, in der 14. Woche eine exakte, chemische Bestimmung der Mukopolysaccharide durchzuführen. Wenn in der Zellkultur 8 Wochen später die Diagnose bestätigt wird, rät er zum Abbruch.

Zusammenfassung

Die Mukopolysaccharidosen sind generalisierte, mit einer abnormen intrazellulären MPS-Speicherung einhergehende, angeborene Störungen des Stoffwechsels saurer Mukopolysaccharide.

Sie äußern sich in der diagnostischen Trias, bestehend aus "Hurler-Phänotyp", der Skelettveränderung der "Dysostosis multiplex" und einer abnormen Ausscheidung von sauren Mukopolysacchariden im Harn.

Sieben "klassische" Formen sind ausreichend definiert und unterscheidbar. Darüberhinaus gibt es wahrscheinlich weitere Mukopolysaccharidosen. Weitere Beschreibungen sind in Zukunft zu erwarten.

3. BISHERIGE ZWILLINGSBEOBACHTUNGEN

Tabelle 4

Autor	Eiigkeit		MPS-Typ
NONNE (1924)		?	IV
NEALE und HUCHNALL (1934)		EZ?	IV
GASTEIGER und LIEBEMANN (1937)		ZZ	VI langsamer Verlauf?
CORDES und HOGAN (1942)		ZZ	I-H ?
		ZZ	I-H?
CRAIG (1954)		ZZ	I-H
BINI und DUVINA (1965)		EZ	I-H?
STEEN (1959)		EZ?	I-S?
BHAMBHANI (1974)		ZZ	II
YATZIV (1977)		ZZ	II
BECK (1978)		EZ	IV
eigene Beobachtung		ZZ	II

NONNE (1924)

NONNE beschrieb drei Schwestern, darunter ein Zwillingpaar, bei denen nach dem klinischen Bild offensichtlich eine Mukopolysaccharidose vorlag. Die Geschwister wurden im Herbst 1917 untersucht und 1924 auf der Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte in Innsbruck vorgestellt.

Zu diesem Zeitpunkt waren die Zwillingsschwestern 16 Jahre und die dritte Probandin 9 Jahre alt. Alle drei Geschwister waren im Alter von zwei Jahren im Wachstum zurückgeblieben. In den folgenden Jahren traten dann Bewegungseinschränkungen der Gelenke auf, wobei insbesondere die Schulter-, Hüft- und Kniegelenke befallen waren. Die Kinder waren im ganzen schwächlich, schweratmig und langsam in ihren Bewegungen sowie träge im Ausdruck ihrer Gefühle. Alle drei hatten aber normale Intelligenz und waren in der Schule immer unter den besten. Die älteren Schwestern waren noch nicht menstruiert.

Neben diesen hatten die gesunden Eltern noch drei gesunde Kinder.

Bei der Vorstellung der drei kranken Schwestern fiel ein deutlicher Zwergwuchs auf (die Größe der Mädchen ist nicht angegeben), es bestand eine faziale Dysmorphie im Sinne eines Hurler-Phänotyps. Die Extremitäten waren im Vergleich zu der Rumpflänge nicht verkürzt. Die Genitalien der Zwillingsschwestern waren völlig infantil. Die oberen Extremitäten waren mit Lanugo behaart. Alle drei Schwestern hatten eine Nabelhernie. Der Augenhintergrund war normal, eine Hornhauttrübung wird nicht erwähnt. Ausdrücklich notiert wird die große Ähnlichkeit in der Gesichtsbildung bei allen drei Schwestern.

Da serologische Untersuchungen nicht vorliegen, bleibt die Eigigkeit der Schwestern ungeklärt. Als Hinweis auf mögliche Monozygotie können lediglich das gleiche Geschlecht und die Konkordanz der Erkrankung dienen. Man diskutierte da-

mals sowohl eine Schilddrüsenunterfunktion wie auch eine atypische Achondroplasie. Nach den Beschreibungen und den Photographien dürfte eine MPS IV vorgelegen haben.

NEALE und HUCHNALL (1934)

NEALE und HUCHNALL berichteten über ein männliches Zwillingsspaar. Die beiden Buben entsprachen sich in jeder Beziehung sowohl körperlich wie geistig. Diese Aussage läßt vermuten, daß die Kinder eineiig waren. Die Kinder gesunder Eltern fielen erst mit 2 1/2 Jahren durch eine Verformung der Wirbelsäule auf; sie waren um diese Zeit auch häufig krank. Mit 6 Jahren wurden sie untersucht. Nach der Beschreibung und den Photographien entsprachen die Kinder dem Hurler-Phänotyp. Sie waren ca. 81 cm groß (2 ft., 8 in.) und wogen ca. 14,5 kg (2 st., 4 lb.); der Kopfumfang betrug ungefähr 53 cm (21 in.). Sie hatten ein freundliches Wesen und normale Intelligenz. Die durchgeführten Laboruntersuchungen hinsichtlich Urin und Blut waren unauffällig. Die beschriebenen röntgenologischen Veränderungen entsprachen der Dysostosis multiplex. Mit großer Wahrscheinlichkeit waren die Buben an der MPS IV erkrankt.

GASTEIGER und LIEBEMANN (1937)

Die Autoren berichten über ein zweieiiges, diskordantes, bei der Untersuchung 13 jähriges, Zwillingsspaar. Die Eizellkeimsdiagnose wurde mittels polysymptomatischem Ähnlichkeitsvergleich festgestellt (nach SIEMENS und v.VERSCHUER).

Die Eltern waren gesund und nicht blutsverwandt. Die

Schwangerschaft und die Geburt der Zwillinge verliefen normal. Schon bei der Geburt fiel die Verschiedenheit der Kinder auf. Im frühesten Säuglingsalter hatte das betroffene Kind bereits einen eigentümlich gestalteten Schädel; die Wirbelsäule war verkrümmt, der Leib war aufgetrieben und es hatte einen Nabelbruch. Ab dem 2 1/2 Lebensjahr blieb das Mädchen im Wachstum zurück. Mit 7 Jahren wurde ein Stillstand des Wachstums festgestellt. Mit 13 Jahren bot das Kind ein Hurler-ähnliches Aussehen. Es war 111,3 cm groß und wog 20,4 kg. Die Gelenkbeweglichkeit war allgemein eingeschränkt. Klinisch sowie mit Spaltlampe wurde eine schleierartige Trübung der Hornhaut festgestellt. Außer einer Kurzsichtigkeit waren die Augen sonst ohne weiteren Befund. Untersuchungen des Blutes, des Urins, der inneren Organe und des Nervensystems zeigten keine pathologischen Befunde. Bei einer eingehenden Röntgenuntersuchung zeigten sich die typischen Veränderungen der Dysostosis multiplex. Die Intelligenz des Kindes war normal, es wies wie seine Schwester sehr gute Schulleistungen auf.

Nach zwei Jahren wurde das Mädchen noch einmal untersucht. Der körperliche und geistige Zustand hatte sich noch nicht verändert. Sekundäre Geschlechtsmerkmale waren nicht vorhanden, auch die Menarche war noch nicht eingetreten.

GASTEIGER und LIEBEMANN stellen als Diagnose "Dysostosis multiplex" (das Hurlersche Krankheitsbild ist ihnen geläufig). In ihre differentialdiagnostischen Überlegungen beziehen sie auch die Morquiosche Krankheit mit ein. Sie meinen aber, daß das von ihnen beschriebene Krankheitsbild nicht darauf zuträfe, da die Morquiosche Krankheit keine Hornhauttrübungen aufwiese (mit Spaltlampe ist dies aber der Fall!) und im Verlauf progredienter wäre. Als Ursache der Dysostosis multiplex vermuten sie "Entwicklungsstörungen, deren teratogenetische Terminationsperiode ins frühe Stadium der Ontogenese zu verlegen ist".

Möglicherweise hat es sich um eine MPS VI (Maroteaux-Lamy) mit langsamen Verlauf gehandelt.

CORDES und HOGAN (1942)

Die Autoren beschreiben zwei Zwillingespärchen von denen jeweils ein Partner eine MPS aufwies. Beim ersten Fall handelte es sich um ein Mädchen mit einer gesunden Zwillingsschwester. Die Eltern waren gesund, nicht blutsverwandt und Familienkrankheiten waren nicht bekannt. Schwangerschaft und Geburt der Zwillinge verliefen normal.

Im Alter von 6 Monaten fiel das betroffene Kind zum erstenmal durch eine dorsolumbale Kyphose auf. Mit zwanzig Monaten konnte es weder stehen noch laufen und es erschien zwergwüchsig. Der Kopf war für das Alter abnorm groß. Es bestand eine Splenomegalie. Mit 3 Jahren wurde eine Hornhauttrübung beider Augen und ein Hypertelorismus festgestellt. Mit 8 Jahren und 2 Monaten bot das Kind ein volles Hurler-ähnliches Aussehen. Es war 90 cm groß und wog 13,4 kg. Die Gelenkbeweglichkeit war allgemein eingeschränkt. Leber und Milz waren vergrößert. Das Kind konnte ohne Hilfe nicht stehen und nur wenige Worte stammeln. Die chemischen Blutwerte waren ohne Befund, eine durchgeführte Wassermannreaktion war negativ. In den Leukozyten fand man Granula. Beide Corneae waren verdickt und getrübt. Eine Spaltlampenuntersuchung wurde nicht durchgeführt. Eine Stauungspapille wurde festgestellt. Anhand der Röntgenbilder konnte die Diagnose Dysostosis multiplex gestellt werden. CORDES und HOGAN bezeichneten das ganze Krankheitsbild als Dysostosis multiplex; es könnte sich um eine MPS I-H gehandelt haben.

Beim zweiten Fall handelte es sich um einen kranken Jungen, der eine gesunde Zwillingsschwester hatte.

Der Junge war bei der Untersuchung 3 Jahre alt. Die Eltern waren gesund und nicht blutsverwandt. Bis auf einen älteren Bruder, der an derselben Krankheit litt, war in den Familien keine derartige Krankheit bekannt.

Schon bei der Geburt hatte der Junge eine Nabelhernie und fiel dem Vater als verlangsamt auf. Mit 3 Jahren war er 89 cm groß und wog 14,52 kg. Der Kopf war auffallend groß, die gesamte Gestalt entsprach dem klassischen Bild des Hurler-Phänotyps. Urin- und Blutuntersuchungen waren ohne Befund. An den Augen wurde ein Exophthalmus festgestellt, beide Corneae waren vergrößert und gleichmäßig eingetrübt. Die Röntgenbilder zeigten das typische Muster der Dysostosis multiplex. Der Junge konnte nicht sprechen. Er war freundlich, aber fraglos retardiert. CORDES und HOGAN stellten wieder die Diagnose Dysostosis multiplex. Der Junge könnte ebenfalls wie das oben beschriebene Mädchen an MPS I-H gelitten haben.

CRAIG (1954)

Der Autor beschreibt ausführlich ein konkordantes Zwillingspaar. Er legt besonderen Wert auf den Vergleich ihrer Entwicklung.

Die beiden Eltern waren gesund und nicht blutsverwandt. In beiden Familien existierte jeweils ein Verdachtsfall, der auf eine Mukopolysaccharidose hindeutete. Die Schwangerschaft und die Geburt der beiden Kinder Michael und Jane verliefen normal. Nach der Geburt hatte der Vater den Verdacht, daß bei Michael etwas nicht in Ordnung sei; derselbe Verdacht kam ihm bei Jane 3 Monate später. Im Alter von 4 Monaten traten bei beiden Kindern dorsolumbale Kyphosen auf. Hornhauttrübungen wurden bei Michael im Alter von 8 Monaten, bei Jane von 10 Monaten festgestellt.

Eine allgemeine Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit wurde bei Michael mit 10 Monaten bemerkt, bei Jane mit 12 Monaten. Hepatosplenomegalie wurde bei Michael mit 15, bei Jane mit 19 Monaten festgestellt. Im Alter von 4 Jahren hatten beide pathologische Herzgeräusche. Der Urin der Kinder war ohne Befund. Sie hatten eine geringfügige hypochrome Anämie, die Granulozyten waren vermehrt, enthielten jedoch keine Granula. Nach den gezeigten Photographien entsprachen beide im Aussehen dem Hurler-Phänotyp. Schon am ersten Geburtstag wirkten sie geistig zurückgeblieben. Sie lernten laufen und Michael erreichte sogar einen gewissen Grad von Sauberkeit; sprechen konnten beide schlecht. Michael starb im Alter von 4 Jahren und 8 Monaten an Bronchopneumonie, er war 94 cm groß und wog 17,5 kg. Jane starb mit 7 Jahren an schwerer Bronchitis mit anschließendem Herzversagen. Sie war 109,2 cm groß und wog 20 kg.

Bei den pathologischen Untersuchungen wurden Einlagerungen in Leber, Milz und Gehirn gefunden; es handelte sich dabei um Phospholipide und Mukopolysaccharide. Die Knochen und Knorpelentwicklung war gestört, die Herzen waren vergrößert. Die Intima der Coronarien war verdickt, beide hatten einen Mitralfehler. Craig stellte die Diagnose Gargoylismus.

Die beiden Kinder haben offensichtlich an MPS I-H gelitten.

BINI und DUVINA (1965)

Die Autoren beschreiben ein männliches, eineiiges Zwillingspaar mit konkordantem Auftreten der Krankheit. Wie die Eiigkeit bestimmt wurde, wird nicht erwähnt. Die Geburt der beiden erfolgte nach 7 Monaten Schwangerschaft, die Kinder waren dementsprechend unreif, sie wogen beide nur je 1,52 kg. Nach zwei Monaten wurden sie aus der

Klinik entlassen, mußten aber nach einem Monat auf Grund von Dystrophie und Ernährungsstörungen wieder aufgenommen werden. Der eine wog 2,62 kg, der andere 2,7 kg; die Kopfumfänge betrugen 36,2 cm und 37 cm, die Körperlängen 54 cm und 53,5 cm. Der Gesichtsausdruck war bei beiden grotesk, sie hatten beide einen asymmetrischen brachiocephalen Schädel, die Augen standen weit auseinander, die Zunge war groß. Im dorsolumbalen Bereich hatten beide eine Kyphose. Die Bauchdecken waren schlaff und es bestand Splenomegalie. Beide hatten eine Nabelhernie. Die Muskulatur war hypoton und hypotroph. . . In den Gelenken bestand eine Streckhemmung. Ein Zwilling hatte links eine Hydrocele, der andere beidseitig. Auf den Röntgenbildern zeigten sich Anzeichen der Dysostosis multiplex. Die erhöhte Mukopolysaccharidausscheidung wurde nachgewiesen. In den Leukozyten fanden sich Reilly - Granula.

BINI bezeichnete die Krankheit der Kinder als Gargoylismus und Hurlersche Krankheit. Sie litten mit großer Wahrscheinlichkeit an MPS I-H.

STEEN (1959)

Der Autor beschreibt ein konkordantes, männliches Zwillingspaar und einen ebenfalls erkrankten Bruder. Zur Zeit der Untersuchung waren die Kinder 8 1/2 bzw. 7 Jahre alt. Die Zwillinge wurden zum erstenmal in der Schule auf Grund ihrer Sehschwäche auffällig. Bei der darauffolgenden Untersuchung wurde bei allen dreien mit der Spaltlampe eine schwache Hornhauttrübung festgestellt. Ebenfalls bei allen dreien waren pathologische Herzgeräusche zu hören. Sie hatten aber keine Beschwerden. Elektrokardiogramme und Röntgenaufnahmen der Herzen waren ohne Befund. Eben-

falls ohne Befund waren Untersuchungen des Blutes, des Urins, der Leber, der Milz und des Nervensystems. Auf den Röntgenbildern der Knochen waren geringe Zeichen der Dysostosis multiplex zu erkennen. Die Kinder hatten eine normale Größe und im allgemeinen nur geringfügige Anzeichen eines Hurler-Phänotyps. Der IQ der beiden Zwillinge lag bei 113 bzw. 101. STEEN stellte die Diagnose MPS II, allerdings bezeichnete er die Kinder als "formes frustes". Er nahm diese Zuordnung auf Grund der klinischen Befunde vor, da damals über die Biochemie der Mukopolysaccharidosen noch wenig bekannt war. Auf Grund der Hornhautbefunde ist aber auch an eine MPS I-S zu denken.

BHAMBHANI et al. (1974)

Die Autoren berichten über drei Knaben aus zwei Generationen, die über eine Frau miteinander verwandt waren (vgl. Abb.2).

Die beiden ersten Jungen wurden klinisch der MPS I-H zugeordnet. Erst als in der 2. Generation erneut ein Junge erkrankte, der über die Mutter mit den ersten Merkmalsträgern verwandt war, wurde die Diagnose MPS II gestellt. Hornhauttrübungen wurden bei keinem der Merkmalsträger festgestellt.

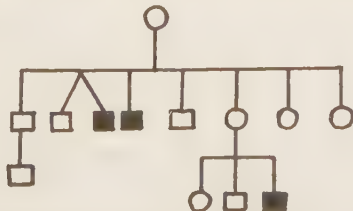


Abb.2: Familienbeobachtung von BHAMBHANI et al. (1974) mit drei Fällen von MPS II.

YATZIV et al. (1977)

Die Autoren berichten über zwei Familien, in denen jeweils 3 Brüder an einer MPS II erkrankt waren. Die Diagnose war in allen Fällen biochemisch gesichert. Dabei traten in beiden Geschwisterreihen nebeneinander die leichte und die schwere Form auf. Bei der ersten Familie waren neben einem Einling zwei Zwillingsbrüder erkrankt, die zunächst für eineiig gehalten worden waren. Die serologische Untersuchung ergab dann jedoch Dizygotie. Bei diesen beiden Jungen trat das Krankheitsbild in so unterschiedlicher Stärke auf, daß der eine vom klinischen Bild her der leichten, der andere der schweren Form zugeordnet werden muß. Während morphologisch beide etwa das gleiche Bild boten, war der Erstgeborene, der bei der Geburt nur 1800 g gewogen hatte, deutlich geistig retardiert. Im Alter von 10 Jahren hatte er einen IQ von 58. Der Zweitgeborene, der bei der Geburt 2490 g gewogen hatte, war dagegen weniger retardiert. Im Alter von 3 Jahren wurde ein IQ von 90 festgestellt. Mit 6 Jahren wurde er als freundlicher, kooperativer Junge beschrieben.

Die Autoren diskutieren die Möglichkeit größerer Variabilität des Gens für MPS II mit einer eventuellen Einflußnahme exogener Faktoren oder modifizierender Gene, die speziell die psychomotorische Entwicklung beeinflussen.

BECK et al. (1978)

Die Autoren berichten über ein eineiiges, weibliches Zwillingspaar. Die Kinder waren zur Zeit der Untersuchung 2 Jahre alt. Der zweite Zwilling wurde im Alter von 1 1/2 Jahren auffällig durch eine statomotorische Retardierung. Es bestanden keine grob auffälligen Gesichtsveränderungen. Ein tastbarer Knochenvorsprung im Bereich des rechten

Olecranon gab Veranlassung zu einer Röntgenuntersuchung beider Ellenbogengelenke. Dabei zeigten sich auffällig konfigurierte Metaphysen, die den Verdacht auf das Vorliegen einer generalisierten Knochendysplasie aufkommen ließen. Die daraufhin angefertigten weiteren Röntgenaufnahmen des Skeletts sprachen für das Vorliegen einer Mukopolysaccharidose. Die Zwillingschwester zeigte gleichartige Skelettveränderungen. Die Gesamtausscheidung der Mukopolysaccharide im Urin war nicht erhöht. Bei der Toluidin-Blaufärbung von Blutaussstrichen fanden sich feine rot-violette Einschlüsse im Cytoplasma der Granulozyten. Die Diagnose der MPS IV wurde gesichert durch den Nachweis eines Mangels an N-Acetylglucosamin-6-sulfat-sulfatase (Hexosamin-6-sulfatase) in den Fibroblasten.

4. EIGENE BEOBSACHTUNG

Die eigene Beobachtung eines zweiten, zweieiigen kon - kordanten Zwillingspaares mit MPS II ist unter dem Aspekt der Intervariabilität von besonderem Interesse und wird folgend mitgeteilt.

Die Zwillinge Karsten und Andre wurden am 5.6.1973 in Nürnberg geboren.

Die Mutter hatte aus einer ersten Verbindung 1969 einen Jungen geboren, der im Alter von einem Jahr plötzlich und unerwartet "erstickte". Vermutlich handelte es sich hierbei um den sogenannten Krippentod.

Die Zwillinge Karsten und Andre stammen aus einer zweiten Verbindung der Frau. Die Schwangerschaft verlief bis auf Blutungen zu Anfang des 8. Monats komplikationslos. Die Mutter war zur Zeit der Geburt 21 Jahre, der Vater 24 Jahre alt. Beide sind gesund und nicht miteinander blutsverwandt. In ihren Familien sind keine erwähnenswerten Krankheiten bekannt.

4.1. Klinischer Befund und Verlauf

Die Geburt der Zwillinge erfolgte 14 Tage vor dem errechneten Geburtstermin. Der Verlauf war komplikationslos. Karsten, der Erstgeborene, wurde aus der Kopflage und Andre aus der Steißlage geboren. Beide Kinder waren lebensfrisch. Gewicht, Länge und Kopfumfang waren wie folgt:

	Karsten	Andre
Gewicht	3050 g	2750 g
Körperlänge	49 cm	48 cm
Kopfumfang	37,5 cm	36 cm

Die Kinder wurden nach der Entbindung nach Hause entlassen.

Die weitere Entwicklung nach der Geburt verlief bei beiden Zwillingen gleich und normal. Im Alter von 8 Wochen lächelten sie das erstmal. Der erste Zahn zeigte sich mit 5 Monaten. Zu sitzen und zu stehen begannen die Kinder mit 9 Monaten. Die ersten Worte sprachen sie mit 10 Monaten. Mit 11 Monaten setzten die ersten Gehversuche ein und mit 1 1/4 Jahren konnten sie selbständig laufen.

Im Alter von 6 Wochen wurden beide Jungen erstmalig wegen Hernien stationär aufgenommen. Die Zwillinge wurden am 23.7. 1973 als eutrophe Säuglinge in gutem Allgemeinzustand befundet. Als Diagnose wurde bei Karsten gestellt: Sehr große Hydrozele testis rechts, offener Processus vaginalis links, Nabelhernie; und bei Andre: Sehr große Hydrozele testis links, Leistenhernie rechts, Nabelhernie. Bei beiden Kindern wurden die Hydrozelen und die Leistenhernien operiert, der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Laborbefunde während des stationären Aufenthalts waren:
Bei Karsten:

Im Blutbild und im Urin zeigten sich keine Besonderheiten. Das Hb lag bei 10,33%, die Erythrozytenzahl bei 3 Mill. (normal nach 4 Wochen mit Hb 14,1% und Erythrozyten 4,4 Mill.; nach 10 Wochen Hb 11,5% und Erythrozyten 3,6 Mill.). Das Kind wies Craniotabes auf, was röntgenologisch bestätigt wurde; die alkalische Phosphatase lag allerdings im Normbereich. Karsten wurde mit 1,25 mg Vigantol pro die behandelt, bei der Entlassung war der Schädel klinisch fest.

Andre:

Hb 9,49%, Erythrozyten 3,3 Mill., das Differentialblutbild und der Urin waren unauffällig, Moro und Mendel-Mantoux mit 1:1000 und 1:100 negativ; es wurde eine BCG-Impfung durchgeführt.

Die Kinder wurden am 7. bzw. 8. postoperativen Tag entlassen.

Am 6.1.75 wurden bei beiden Kindern wegen Verdacht auf Hypothyreose eine Röntgenuntersuchung der linken Hand durchgeführt (vgl. Abb. 3).

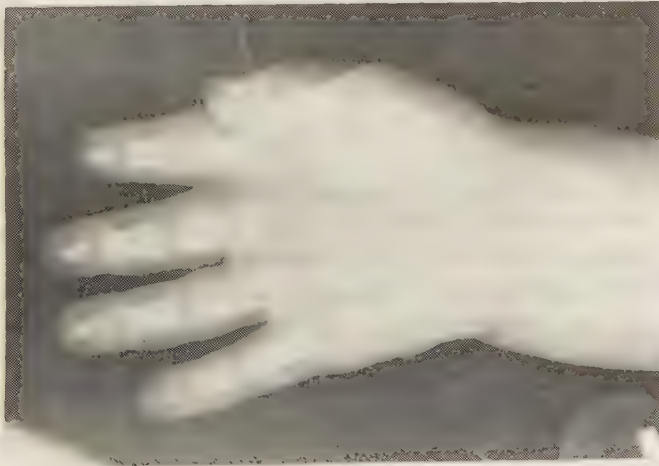
Befund von Karsten:

Zahl, Form und Größe der Handwurzelkerne sowie der Zustand der Epiphysenfugen entsprechen in etwa einem $1\frac{3}{4}$ jährigen Jungen. Kalkgehalt normal; insgesamt ist die Hand etwas plump. Zusammenfassende Beurteilung: die Ossifikation ist altersentsprechend, kein Hinweis auf Hypothyreose.

Befund von Andre:

Entspricht wörtlich dem von Karsten.

Abb. 3: Röntgenbilder der jeweils linken Hand beider Kinder vom 6.1.1975



Andre



karsten

Die zweite stationäre Aufnahme beider Kinder erfolgte im Alter von 1 1/2 Jahren zur Korrektur der Nabelhernien.

Befund am 4.2.1975:⁺

Karsten:

1 1/2 jähriger Junge in gutem AZ und EZ, übergewichtig, sein Pflegezustand ist gut. Auf den ersten Blick fällt der seltene Lidschlag auf, er wirkt retardiert. Er ist ängstlich, abweisend und leicht reizbar.

Größe 82 cm, Gewicht 14,5 kg, Kopfumfang 51 cm, Brustumfang 59 cm, Haut marmorliert.

Kopf: Turmschädel, Schädelkalotte weich, die Nähte klaffen. Nasenwurzel breit; das Philtrum auffallend lang; Trommelfelle beiderseits spiegelnd. Es besteht Mundsoor. Nacken breit und kurz.

Thorax: rachitisch verformt, Lunge auskultatorisch und perkutorisch o.B., Herz auskultatorisch o.B..

Abdomen: Bauchdecken weich, Leber und Milz nicht tastbar, Darmgeräusche regelrecht, das Kind hat eine Nabelhernie.

Genitale: äußerlich o.B.

Extremitäten: In den Ellenbogen eine starke Streckhemmung, Hände breit und kurz, Muskulatur hypoton.

Psyche: fragliche geistige Retardierung

Andre:

1 1/2 jähriger Junge in gutem AZ und EZ; er ist geringfügig übergewichtig, sein Pflegezustand ist gut. Er hat einen seltenen Lidschlag und wirkt wie sein Bruder auf den ersten Blick retardiert. Sein Verhalten ist freundlich.

Größe: 82 cm, Gewicht 14 kg, Kopfumfang 51,5 cm, Brustumfang 57 cm.

Kopf: Turmschädel, Schädelkalotte weich und klaffend, Nasenwurzel breit, das Philtrum ist auffallend lang;

⁺Ich danke Herrn Chefarzt Priv.Doiz.Dr.H.U.TIETZE für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten.

Nacken breit und kurz.

Thorax: äußerlich o.B., Lunge auskultatorisch und perkutorisch o.B., über allen Ostien lautes Systolikum mit Punctum maximum über der Aorta.

Abdomen: Bauchdecken schlaff, Leber und Milz nicht tastbar; neben einem Nabelbruch besteht noch eine Rektusdiastase.

Extremitäten: Hände breit und kurz; Muskulatur gering hypoton.

Psyche: Andre ist retardiert.

Laborbefunde von Karsten:

Hb 9,7%, Erythrozyten 3,4 Mill., HbE 29 gg, Leukozyten 8700, Segm. 13, Lympho. 82, Mono. 5, Thrombo 138000, Retikulozyten 34 %, Ca 4,6 mval, alk. Phosphatase 65,5 mU/ml, anorg. Phosphat 5,5 mg%, Urin o.B. .

Sonderuntersuchungen: Suchtest auf Mukolipidosen negativ, quantitative Bestimmung der Urin-Mukopolysaccharide, bestimmt als Glucuronid (Universitätsklinikum Mainz Kinderklinik, Direktor Prof. Dr. J. Spranger) positiv; Kreatinin 75,8 mg/g (Normalwert 13,0 - 43,4 mg/g)

Laborbefunde von Andre:

Hb 10,1 g%, Erythrozyten 3,5 Mill., HbE 29 gg, Leuko 7100, Segm. 20, Stabk. 1, Eos. 1, Lympho. 75, Mono. 2, Thrombo. 120 000, Ca 4,9 mval, alk. Phosphatase 76 mU/ml, anorg. Phosphat 6,3 mg%, Urin o.B. .

Sonderuntersuchungen: EKG Rechtshypertrophie mit kompletten Rechtsschenkelblock, Suchtest auf Mukolipidosen negativ, saure Mukopolysaccharide im Harn, 72,1 mg/g Kreatinin.

Röntgenbefunde von Karsten (10.2.75 vgl. Abb.4):

Auf der Beckenübersichtsaufnahme normaler Kalksalzgehalt, Femurkopferkerne altersentsprechend, kein Anhalt für Hüftluxation oder Hüft dysplasie. An den dargestellten Lendenwirbelkörpern erkennt man glatt begrenzte, jedoch bogig

deformierte Deckplatten; die Vorderkanten der Lenden -
wirbelkörper sind schnabelartig deformiert.

Abschließende Beurteilung: die Deformitäten der Wirbel-
säule sprechen für eine Systemerkrankung im Sinne einer
Mukopolysaccharidose.

Röntgenbefunde von Andre:

Auf der Beckenübersicht normaler Salzgehalt, Hüftkopf-
kerne normal entwickelt, kein Anhalt für Hüftluxation oder
-dysplasie, Deckplatten der Lendenwirbelsäule bogig defor-
miert, glatt begrenzt, Vorderkanten der Wirbelkörper schna-
belartig deformiert.

Die abschließende Beurteilung entspricht der von Karsten.

Denver-Test bei Karsten (25.2.1975):

Er ist in allen Bereichen geringgradig retardiert. Sein
Entwicklungsalter entspricht dem von 17 Monaten.

Denver-Test bei Andre:

Er ist ebenfalls in allen Bereichen geringgradig retar-
diert. Sein Entwicklungsalter entspricht dem von 17 Mona-
ten. Er zeigt teilweise ein aggressives und unkonzentriertes
Verhalten.

Ophthalmologischer Befund bei Karsten (Februar 1975):

Epicanthus, Stellwag'sches Zeichen wechselnd, die brech-
enden Medien sind bei fokaler Beleuchtung beidseits klar,
Papille und Makula beidseits o.B., bei der Untersuchung
mit der Spaltlampe erwiesen sich die brechenden Medien
ebenfalls als optisch klar, die Vorderkammern sind normal
tief, es fanden sich keine Zellen und kein Tyndall-
Phänomen.

Ophthalmologischer Befund bei Andre:

Der erhobene Befund entspricht dem von Karsten.

Abb. 4: Röntgenbilder der LWS beider Kinder vom 10.2.1975



Karsten



Andre

Im April wurden die Zwillinge zur Differenzierung der Mukopolysaccharidose erneut stationär aufgenommen. Die Bestimmung der sauren Mukopolysaccharide erfolgte aus dem 24 h Sammelurin als Glucuronide mit anschließender säulenchromatischer Trennung (eingesandt in die Kinderklinik Mainz Direktor Prof. Dr. J. Spranger).

Ergebnisse

Karsten:

quantitativ 75,8 mg sMPS/g Kreatinin

qualitativ säulenchromatographische Bestimmung mit steigender NaCl Konzentration

1,25 mNaCl 41,3% mikroelektrophoretisch abnorme Laufgeschwindigkeit

1,5 mNaCl 19,5% "

2,0 mNaCl 39,2% "

3,0 mNaCl + "

Andre:

quantitativ 72,1 mg sMPS/g Kreatinin

qualitativ säulenchromatographische Bestimmung mit steigender NaCl Konzentration

1,25 mNaCl 47,8% mikroelektrophoretisch abnorme Laufgeschwindigkeit

1,5 mNaCl 19,9% "

2,0 mNaCl 32,3% "

3,0 mNaCl + "

Die letzte stationäre Aufnahme der beiden Kinder erfolgte im Alter von 3 Jahren und 7 Monaten zu einer Kontrolluntersuchung.

Befunde (11.1.1977)⁺

Karsten:

3 7/12-jähriger Junge in befriedigendem AZ. Große, ausladende Kopfform, Brillenträger. Dysproportionierter Wuchs. Tiefe, breite Nasenwurzel mit leichter Stubs-nase. Verstärkter Augenbrauenwuchs. Leichte Streckhemmung in beiden Ellenbogen und Kniegelenken. Herz und Lungen klinisch o.B. . Abdomen weit über Thoraxniveau vorgewölbt. Leber 2 cm vergrößert tastbar, Milz o.B. . Altersentsprechendes Genitale. Neurologisch unauffällig; Trommelfelle beidseits o.B..

Laborbefunde: Hb 15,1 g%, Erythrozyten 4,45 Mill., Leukozyten 2800; im Differentialblutbild relative Lymphozytose. Im peripheren Blutauss-trich spärlich vorkommende Gasserzellen. Tuberkulinreaktion: MM GT 100 TE positiv (BCG geimpft). Urinstatus o.B., MPS Schnelltest positiv.

EEG: kein pathologischer Befund.

Röntgenaufnahme der WS in zwei Ebenen: In der seitlichen Aufnahme zeigen sämtliche Lendenwirbelkörper eine ovoide Verformung und schnabelartige Ausziehung der unteren Vorderkante.

Andre: 3 7/12-jähriger Junge in befriedigendem AZ. Er ist sehr aggressiv, wehrt sich bei der Untersuchung, nimmt keinen Kontakt auf und gibt unmotiviert schrille Laute von sich. Große Kopfform mit struppigen, trockenen Haaren, zusammengewachsene, buschige Augenbrauen; breite, tiefe Nasenwurzel; wulstige Lippen; Wasserspeiergesicht. Aus-

⁺Ich danke Herrn Chefarzt Priv.Doiz.Dr.H.U.Tietze, Cnopf'sche Kinderklinik Nürnberg für die Überlassung der Abschlußberichte .

ladender Thorax. Herz auskultatorisch o.B.. Abdomen stark vorgewölbt. Leber 3-4 cm vergrößert. Genitale altersentsprechend. Leistenherniotomienarbe groß, reizlos. Deutliche Streckhemmung in beiden Ellenbogengelenken ca. 15° sowie in beiden Kniegelenken etwa 5°. Neurologisch unauffällig.

Laborbefunde: Hb 16,4 g%, Erythrozyten 4,9 Mill., Leukozyten 4600. Im Differentialblutbild relativ spärliches Vorkommen von Gasserzellen. Urinstatus o.B.. Tuberkulinreaktion : MM GT 100 TE positiv (BCG geimpft).

EEG: kein pathologischer Befund.

Röntgenaufnahmen der WS in zwei Ebenen: In der seitlichen Aufnahme zeigen sämtliche Lendenwirbelkörper eine ovoide Verformung mit schnabelartiger Ausziehung der unteren Vorderkante.

Psychologische Testung: Während des kurzen stationären Aufenthaltes fiel auf, daß Karsten wesentlich aktiver war als Andre. Karsten kümmerte sich in rührenderweise um seinen Bruder, während Andre, wenn man ihn alleine ließ, Gegenstände, die nicht niet- und nagelfest waren, auf die Seite räumt. Dieser Eindruck bestätigt sich auch durch die Aussagen der Mutter, die mit Andre nicht mehr fertig wird. Der Junge soll deshalb für 4 Wochen nach Neuendettelsau gebracht werden.

Denvertest bei Karsten:

Im Denvertest zeigt sich bei Karsten, daß eine Testung in allen zu testenden Bereichen nicht möglich ist, da das Kind ständig schreit, sich wehrt, weglaufen will und auf den Untersuchungsleiter mit Händen und Füßen einschlägt. Auch nach längerem Warten unter ständiger liebevoller Zuwendung ist keine Testung möglich, die Situation ändert sich nicht.

Nach Angaben der Mutter trinkt das Kind gut aus der Tasse, benutzt Löffel mit wenig Kleckereien und macht gelegentlich

Hausarbeit nach. Waschen und Trocknen der Hände ist dem Kind möglich. Es zieht Kleidungsstücke aus, kann sich jedoch unter Anleitung noch nicht anziehen.

Nachts ist der Junge nicht sauber, tagsüber gelegentliches Einnässen. Karsten holt sich jedoch selbst das Töpfchen und beginnt sich vor der Miktion bzw. Defäkation selbst auszuziehen. Die Schmutzwäsche wirft er in den dafür vorgesehenen Raum von selbst.

Nach Angaben der Mutter hat das Kind auch Sprachverständnis. Die Sprache besteht nur aus wenigen Worten und ist undeutlich. Benennen von Bildern ist möglich, auch werden Aufforderungen verstanden, wenn sie auch nicht immer ausgeführt werden.

Im Sonderkindergarten baut das Kind Türme mit maximal 4 Klötzchen. Außerdem soll es geschickt Perlen aufreihen können. Auch Dreiradfahren im Kindergarten ist möglich.

Insgesamt besteht eine schwere Verhaltensstörung mit zeitweiliger Aggressivität. Deutliche intellektuelle Entwicklungsretardierung. Der Junge spricht einige Worte wie "Mama", "Papa" und "Dada", allerdings unverständlich. Wünsche werden durch Zeigen deutlich gemacht; geringes Wortverständnis ist vorhanden.

Denver-Test bei Andre:

Das Kind ist während der gesamten Testung bis auf zeitweiliges aggressives Verhalten sehr ruhig, mehr im Sinne einer psychischen Apathie. Das Kind steht oder sitzt ständig herum, läßt sich nicht durch Zuwendung bzw. Spielzeugangebot aktivieren. Der Gesichtsausdruck ist ausgesprochen stumpf. Aus dieser psychischen Stumpfheit kommt es dann plötzlich ohne erkennbaren Grund zur Aggressivität. Das Kind stößt die Spielsachen mit den Füßen herum, zerreißt die Kleider der Puppen und Bären, wirft die Klötzchen trotzig und wütend auf den Tisch. Die angebotenen Malstifte werden von oben bis unten untersucht, je-

doch erfolgt spontanes Kritzeln nicht. Nachbauen eines Turmes oder einer Brücke werden vom Kind überhaupt nicht registriert. Beim Aufreihen von Holzringen kann man die deutlich gestörte Feinmotorik erkennen. Pinzettengriff wird zwar durchgeführt, insgesamt ist jedoch das Greifen plump.

Sprachäußerungen bestehen in Schnauben und Schreien, gelegentlich sagt Andre "Papa". Wortverständnis ist mit größter Wahrscheinlichkeit überhaupt nicht vorhanden. Es besteht bei Andre eine schwere Verhaltensstörung, wobei Apathie und Aggression unmotiviert wechseln. Außerdem weist er eine deutliche allgemeine Entwicklungsretardierung auf.

Aufgrund dieser Befunde ist bei den Kindern die seltenere, aber schwerere, Variante, Typ II-B, wahrscheinlich.

Da die Mutter erneut Kinderwunsch geäußert hatte, wurden zur Vorbereitung einer Pränataldiagnostik im Juni 1977 bei Andre die Aktivitäten lysosomaler Enzyme aus Fibroblastenkulturen bestimmt (Dr. Gehler, Kinderklinik der Universität Mainz).

Ergebnis: β -D-Glucuronidase: 2,6231 mU/mg Protein/ml Serum
(75% der Norm)

N-Acetyl- α -D-Glucosaminidase 0,225 (170% der Norm)

α -L-Iduronidase 3,8847 (141% der Norm)

Beurteilung: Keine Mukopolysaccharidose Typ III-B, Typ VI und Typ I. Durch Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen ist das Vorliegen einer Mukopolysaccharidose Typ II (Hunter) gesichert.

4.2. Eiigkeitsdiagnostik

Zur Eiigkeitsdiagnostik wurden die Kinder am 5. Juni 1975 im Humangenetischen Institut der Universität Erlangen vorgestellt (vgl. Abb. 5 und 6).

Aufgrund der morphologischen Befunde einschließlich der Hautleisten (vgl. Tabelle 5) bestand an der Zweieiigkeit kein Zweifel. Dieser Befund wurde durch unterschiedliche serologische Befunde bei den Eigenschaften Rh-System, Duffy PGM und GPT bestätigt (Prof. Dr. H.-B. Wuermeling, Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg).

Tabelle 5: Papillarmuster der Fingerbeeren, Handflächen, Zehenbeeren und Fußsohlen der Zwillinge Karsten und Andre.

Papillarmuster der Fingerbeeren:

rechte Hand

	1.	2.	3.	4.	5.Finger
Karsten	U	U	U	U	U
Andre	DS	W	U	W	U

linke Hand

Karsten	U	U	U	U	U
Andre	DS	W	U	W	U

Papillarmuster der Handflächen:

rechte Hand

Karsten	11	.	X	.	7	.	5'	-	t	-	0	.	0	.	0	.	V	.	0	.	
Andre	11	.	9	.	7	.	5'	-	t	-	0	.	A/L ^r	0	.	L ^d	.	0	.	0	.

linke Hand

Karsten	11	.	7	.	5''	.	5'	-	t	-	0	.	0	.	0	.	L ^d	.	L ^d	.	0	.
Andre	11?	.	X	.	7	.	5''?	-	t	-	L ^r	0	.	L ^r	0	.	Vd	.	Od	.	0	.

Papillarmuster der Zehenbeeren:

rechter Fuß

	1.	2.	3.	4.	5. Zehe
Karsten	F	F	F	F	F
Andre	F	F	F	F	F

linker Fuß

Karsten	F	F	F	F	F
Andre	T	F	T	F	F

Papillarmuster der Fußsohlen:

rechter Fuß

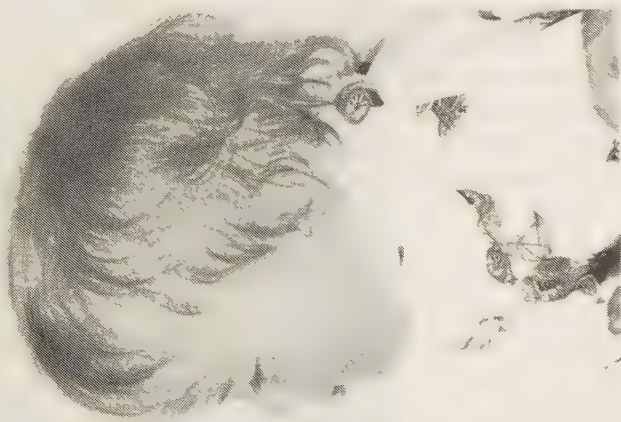
Karsten	O . W . W . O . O .
Andre	W . O . L ^d . L ^d . O .

linker Fuß

Karsten	O . W . W . O . O .
Andre	W . O . V . L ^d . V .

Beurteilung: Deutliche Unterschiede zwischen den Zwillingen in der Bemusterung der Fingerbeeren, Handflächen und Fußsohlen. Nach den Hautleistenbefunden Dizygotie.

Abb.5: Portraits der beiden Kinder vom 5.6.1975



Karsten



Andre

Abb.6: Aufnahmen der beiden Kinder vom 5.6.1975
links Karsten, rechts Andre



5. DISKUSSION

Aufgrund der verschiedenen Verlaufsformen der Hunter - schen Krankheit wird vermutet, daß die MPS II heterogen sei. OSINAWA und LEE (1970) haben versucht, die beiden Formen durch den Aminosäuregehalt des im Urin ausgeschiedenen Heparansulfats zu unterscheiden. Dabei hatte das Heparansulfat des Typs B einen anderen Aminosäuregehalt als das des Typs A. Dieser Unterschied ist jedoch kein Beweis für zwei biochemisch unterschiedliche Formen der MPS II, da exogene Faktoren oder modifizierende Nebengene diesen Unterschied bedingen könnten. Klinisch werden beide Formen nur auf Grund bestehender bzw. fehlender geistiger Retardierung und durch die unterschiedliche Lebenserwartung getrennt.

Nach den bisherigen Befunden wurde vermutet, daß es sich bei den zwei Formen um allele Typen handelt. Dafür würde auch die Tatsache sprechen, daß eine Korrektur der Defekte bei gemeinsamer Kultivierung von Fibroblasten nicht erfolgt (NEUFELLY^{et al.} 1976). Ein Hinweis auf eine solche Heterogenität wäre dann gegeben, wenn innerhalb einzelner Familien bei mehreren Merkmalsträgern immer nur eine der beiden Typen auftreten würde. Wären die unterschiedlichen Verlaufsformen dagegen Ausdruck einer größeren Variabilität der klinischen Manifestationen ein und desselben Gens, so müßten sowohl beide Formen innerhalb einer Familie beobachtet werden, als auch zwischen den genannten Typen verschiedene Zwischenformen existieren. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang konkordante Zwillingspaare, da bei diesen Merkmalsträgern in der Regel eine weitgehend gleiche Umwelt bestehen dürfte. Außerdem könnten sich beim Vergleich ein- und zweieiiger Paare Hinweise für modifizierende Nebengene ergeben. Bisher wurden zwei konkordante Zwillingspaare mit einer Mukopolysaccharidose II beobachtet:

Im Gegensatz zu allen bisherigen Familienbefunden beschrieben YATZIV et al. (1977) bei einem zweieiigen Zwillingspaar beide Formen, wobei für die Zuordnung im Wesentlichen die unterschiedlichen IQ-Werte dienten. Ausgeschlossen werden kann allerdings in diesem Falle nicht eine, durch die Zwillingsituation bedingte, zerebrale Schädigung.

Für diese These würde die Tatsache sprechen, daß von den beiden Brüdern der kleinere, bei der Geburt 1800 g wiegende, geistig zurückblieb und nur einen IQ von 58 erreichte. Der Größere mit einem Geburtsgewicht von 2490 g brachte es dagegen auf einen IQ von 90.

Bei der eigenen Beobachtung handelt es sich ebenfalls um konkordante zweieiige Zwillinge, die aber zum Geburtstermin weitgehend gleich entwickelt waren. Die Kinder waren reif, wogen 3050 g bzw. 2750 g und waren 49 bzw. 48 cm lang. Die Entwicklung verlief in den ersten Jahren derart gleichartig, daß man von daher allein ohne Kenntnis der Morphologie den Verdacht auf Eineiigkeit äußern würde. Bei der letzten psychologischen Testung waren beide Kinder bereits deutlich retardiert. Wenn man vom Modell zweier alleler MPS II-Typen ausgeht, wird man beide Jungen der schweren Form, also Typ B zuordnen müssen. Hinweise für eine Mitbeteiligung exogener Faktoren oder für die Existenz modifizierender Nebengene ergaben sich aus der vorliegenden Beobachtung nicht.

Hinweise aus den Zwillingsbeobachtungen bei anderen Mukopolysaccharidosen ließen sich leider nicht entnehmen. Insgesamt sind einschließlich der eigenen Beobachtung nur 12 Paare beschrieben, darunter 4 diskordant, die alle zweieiig gewesen sein dürften, 1 mal konkordante Pärchenzwillinge und 7 konkordante Zwillinge. Die Eiigkeit wurde lediglich bei dem Paar von YATZIV et al. sowie bei dem eigenen Paar serologisch untersucht und ergab in beiden Fällen Dizygotie.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein konkordantes, zweieiiges Zwillingspaar, welches an einer Mukopolysaccharidose Typ II-B (Hunter, schwere Form) erkrankt ist, beschrieben.

Die Kinder weisen die typischen klinischen Merkmale auf und sind geistig retardiert. Unterschiede in der klinischen Symptomatik bzw. der geistigen Entwicklung bestehen, im Gegensatz zu dem bisher einzigen beschriebenen, konkordanten Zwillingspaar mit MPS II, nicht.

Hinweise für eine Beeinflussung der klinischen Symptome durch exogene Faktoren oder modifizierende Nebengene liegen sich nicht feststellen.

Es handelt sich bei der vorliegenden Beobachtung um den 12 Fall einer MPS bei Zwillingen. Insgesamt wurden vorher 7 konkordante Paare beschrieben, dabei 1 mal Pärchenzwillinge und 4 diskordante Paare. Eiigkeitsdiagnose und biochemische Zuordnung zu den einzelnen MPS-Typen erfolgte bei jeweils 3 Paaren.

7. LITERATUR

1. Arbisser, A.J., Donnelly, K.A., Scott, C.J., Jr., DiFerrante, N.M., Singh, J., Stevenson, R.E., Aylesworth, A.S., Howell, R.R.: Morquio-like syndrome with beta-galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: mucopolysaccharidosis IV B.
Am. J. Med. Genet. 1: 195-205. 1977
2. Beck, M., Kollmann, F., Kleinhenz, E., Svejcar, J., Walther, A., von Figura, K.: M. Morquio bei eineiigen Zwillingen.
Poster auf der Tagung der Sektion "Klinische Genetik" der Gesellschaft für Anthropologie und Humangenetik, Gießen 12. - 13.11.1978
3. Berg, K., Danes, B.S., Bearn, A.G.: The linkage relation of the loci for the Xm serum system and the x-linked form of Hurler's syndrome (Hunter's syndrome).
Amer. J. Human. Genet. 20, 398 (1968)
4. Berry, A.K., Spinanger, J.: A paper spot test useful in study of Hurler's syndrome.
J. Lab. Clin. Med. 55, 136 (1960)
5. Bhambhani, R., Singh, S.M., Kuspira, J., Muntjewerff, N.: A familial occurrence of a mucopolysaccharidosis: Hurler's or Hunter's syndrome?
Hum. Hered. 24, 219-224 (1974)
6. Bini, R., Duvina, P.L.: On 2 early cases of gargoylism in twins.
Minerva Nipilogica Torino 15, 199-100 (1965)
Rivista di clinica pediat., 77 Firenze, 334-346 (1966)
7. Erailsford, J.F.: Chondro-osteo-dystrophy: roentgenographic and clinical features of a child with dislocation of vertebrae.
Amer. J. Surg. 7, 404 (1929)

- 8.Brante,G.:Gargoylism- a mucopolysaccharidosis.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 4, 43 (1952)
- 9.Buddecke,E.: Grundriß der Biochemie. 3.Aufl.,de Gruyter
Berlin 1973
- 10.Carter,C.H., Wan,A.T., Carpenter,D.G.: Commonly used
tests in the detection of Hurler's syndrome.
J.Pediat. 73, 217 (1968)
- 11.Cordes,F.C., Hogan,M.J.: Dysostosis multiplex (Hurler's
disease, lipochondrodysplasia, gargoylism), report of
ocular findings in 5 cases, with a review of the
literature.
Arch. Ophthal. 27, 637-664 (1942)
- 12.Craig,W.S.: Gargoylism in a twin brother and sister.
Arch. Dis. Child. 29, 293-303 (1954)
- 13.Danes,S.B., Quennan,J.T., Gadow,E., Cederqvist,L.L.:
Antenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses.
Lancet 1, 946 (1970)
- 14.De Rudder,B.: Über "Phosphatdiathese" und ihr Verhältnis
zur Dysostosis multiplex und Dysostosis Morquio.
Z. Kinderheilkunde 63, 407 (1942)
- 15.DiFerrante,N., Nichols,B.L., Donnely,P.V., Neri,G.,
Hrgovcic,R., Berglund,R.K.: Induced degradation of
glycosaminoglycans in Hurler's and Hunter's syndromes
by plasma infusion.
Proc.Nat.Acad.Sci. 68, 1-3, 303-307 (1971)
- 16.DiFerrante,N.: A case of the Hunter syndrome with
progeny.
John Hopkins Med.J. 130, 325-328 (1972)

17. Dorfman, A., Lorincz, A.: Occurrence of urinary acid mucopolysaccharides in the Hurler syndrome.
Proc. Nat. Acad. Sci. 43, 443 (1957)
18. Epstein, C., Yatziv, S., Neufeld, E., Liebers, J.: Genetic counseling for Hunter syndrome.
Lancet 2 (7988), 237-8 (1976)
19. Foley, K., Danes, B.S., Bearn, A.G.: White blood cell culture in genetic studies on the human mucopolysaccharidoses.
Science 164, 424 (1969)
20. Fratantoni, J.C., Neufeld, E.F., Uhlenendorf, B.W., Jacobsen, C.B.: Intrauterine diagnosis of the Hurler and Hunter syndromes. New. Engl. J. Med. 280, 686 (1969)
21. Gasteiger, H., Liebmenn, C.: Beitrag zur Dysostosis multiplex unter besonderer Berücksichtigung des Augenbefundes. Klin. Mbl. Augenheilk. 99, 433-447 (1937)
22. Gehler, J., Cantz, M., Tolksdorf, M., Spranger, J., Gilbert, E., Drube, H.: Mucopolysaccharidosis VII, β -glucuronidase deficiency.
Humangenetik 23, 149-158 (1974)
23. Ginsburg, L., DiFerrante, D.T., Caskey, C.T., DiFerrante, N.: Glucosamine-6-SO₄ sulfatase deficiency: A new mucopolysaccharidosis.
Clin. Res., 25, 471 A (1977) (abstract)
24. Grzeschik, K.-H.: Assignment of human genes: β -Glucuronidase to chromosome 7, adenylate kinase-1 to 9, a second enzyme with enolase activity to 12, and mitochondrial IDH to 15.
Gene Mapping Conference 3, 142-148, Baltimore 1975

25. Halperlin, S.L., Curtis, G.M.: The genetics of gargoylism.
Amer. J. Ment. Defic. 46, 298 (1942)
26. Henderson, H., Whiteman, P.: Antenatal diagnosis of
Hurler's disease.
Lancet (7993) 1024-5 (1976)
27. Hunter, C.: A rare disease in two brothers.
Proc. Roy. Soc. Med. 10 pt. 1, 104 (1917)
28. Hurler, G.: Über einen Typ multipler Abartungen, vor-
wiegend am Skelettsystem.
Z. Kinderheilk. 24, 220-234 (1919)
29. Knowles, B.B., Solter, D., Trinchieri, G., Maloney, K.M.,
Ford, S.R. and Aden, D.P. : Complement-mediated anti-
serum cytotoxic reaction to human chromosome 7 coded
antigen(s): immunoselection of rearranged human chromo-
some 7 in human mouse somatic cell hybrids.
J. Exp. Med. 145, 314- 326, 1977
30. Manley, G., Hawksworth, J.: Diagnosis of Hurler's
syndrome in the hospital laboratory and the determi-
nation of its genetic type.
Arch. Dis. Childh. 41, 91 (1966)
31. Maroteaux, B., Leveque, B., Marie, J., Lamy, M.: Une
nouvelle dysostose avec élimination urinaire de
chondroïtine sulfate B.
Presse. Med. 71, 1894 (1963)
32. Matalon, R., Dorfman, A., Nadler, H., Jacobson, C.: A
chemical method for antenatal diagnosis of mucopoly-
saccharidoses.
Lancet 1, 83 (1970)

33. McKusick, V.A.: Mendelian heritance in man. Cataloges of autosomal dominant, autosomal recessive, and X - linked Phenotypes.
5. Ed., J. Hopkins Univ. Press, Baltimore-London 1978
34. Morquio, L.: Sur une forme de dystrophie osseuse familial.
Arch. Med. Enfants 22, 130 (1929)
35. Neale, A.V., Huchnall, R.H.: Chondrodysplasia in twins.
Arch. Dis. Childh. 9, 51-56 (1934)
36. Neufeld, E.F., Liebaers, J., Lim, T.W.: Iduronate sulfatase determination for the diagnosis of the Hunter syndrome and the detection of the carrier state. In: Current Trends in Sphingolipidoses and Allied Disorders, edited by B.W. Volk and L. Schneck pp. 253-260. Plenum, New York, 1976.
37. Neufeld, E.F., Liebaers, J., Epstein, C.J., Yatziv, S., Milunsky, A., Migeon, B.R.: The Hunter syndrome in females: Is there an autosomal recessive form of iduronate sulfatase deficiency?
Am. J. Hum. Genet. 29: 455-461 (1977)
38. Nja, A.: A sex-linked type of gargoylism.
Acta paediat. Uppsala 33, 267-286 (1924)
39. Nonne, M.: Familiäres Vorkommen (3 Geschwister) einer Kombination von imperfekter Chondrodystrophie mit imperfektem Myxoedema infantilis.
Deutsch. 2. Nervenheil. 83-84, 263-273, (1925)
14. Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte in Innsbruck 24.-26. Sept. 1924
40. Onisawa, J., Lee, T.Y.: Increased urinary excretion of chondroitin sulfate A and C in Hunter's syndrome.
Biochem. Med. 3, 404 (1970)

41. Pfeiffer, R.A., Kresse, H., Bäumer, N., Sattinger, E.:
Beta-glucuronidase deficiency in a girl with unusual
clinical features.
Europ.J.Pediat. 126, 155-161 (1977)
42. Sanfilippo, S.J., Podosin, R., Langer, L.O., Good, R.A.:
Mental retardation associated with acid mucopoly -
sacchariduria (Heparitinsulfate type)
J.Paediat. 63, 873 (1963)
43. Scheie, H.G., Hambrick, G.W., Barness, L.A.: A newly
recognized forme fruste of Hurler's disease (Gargoylism).
Amer.J.Ophthal. 53, 753 (1962)
44. Schiller, S., Slover, G.A., Dorfman, A.: A method for
the separation of acid mucopolysaccharides, its
application to isolation of heparin from the skin of rats.
J.Biol.Chem. 236, 983 (1962)
45. Sly, W.S., Quinton, B.A., McAllister, W.H., Rimvin, D.L.:
Beta-glucuronidase deficiency: report of clinical,
radiological and biochemical features of a new muco-
polysaccharidosis.
J.Pediat. 82, 249 (1973)
46. Spranger, J. Todt, H., Wiedemann, H.-R.: Untersuchungen
zur Zusammensetzung der Urin-Mukopolysaccharide bei
Kindern und Erwachsenen.
Clin.Chem.Acta 17, 142 (1967)
47. Steen, R.E.: Hunter's Polydystrophy (Gargoylism) with
cardiac lesions and some formes frustes.
Brit.Heart J. 21, 269-274 (1959)
48. Tuthill, C.R.: Juvenile amaurotic idiocy.
Arch.Neurol.Psychiat. 32, 198 (1934)

49. van Hoof, F., Hers, H.G.: Ultrastructure of hepatic cells in Hurler's disease (Gargoylism)
C.R.Acad.Sci.(D)(Paris) 259, 1281 (1964)
50. van Hoof, F., Hers, H.G.: L'ultrastructure du foie dans certains thesaurismoses.
Rev.Int.Hépat. 17, 815 (1967)
51. Washington, J.A.: Lipochondrodystrophy.
In: Brennemann's Practice of Pediatrics. Vol.4, Chapter 30. Hagerstown: W.F.Prior (1937)
52. Yatziv, S., Erickson, R.P., Epstein, C.: Mild and severe Hunter syndrome within the same sibship.
Clin.Gen. 11, 319-326 (1977)

Herrn Priv. Doz.Dr.med.H.-D. ROTT danke ich für die Überlassung des Themas und die Hilfestellung bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Ich wurde am 16.7.1953 in Unterrodach als 2.Kind des Rechtsanwaltes Heinz Fricke und seiner Ehefrau Hannelore, geb. Piecq, geboren.

Im Herbst 1959 wurde ich in die evangelische Volksschule Unterrodach eingeschult.

Im Herbst 1963 trat ich auf das Kaspar-Zeuß-Gymnasium in Kronach über, wo ich im Frühling 1973 das Abitur bestand. Zum Wintersemester 1973/74 immatrikulierte ich mich an der Universität Würzburg für das Fach Chemie.

Ab Sommersemester 1974 studierte ich an der Universität Erlangen-Nürnberg Medizin. Im März 1976 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im Frühjahr 1979 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Im Frühjahr 1980 habe ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgelegt. Ich bin verheiratet und habe eine Tochter.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197